



# Revista Científica do Iamspe

---



---

## Expediente

---

**Governador do Estado**  
Tarcísio de Freitas

**Secretário de Orçamento e Gestão**  
Caio Mario Paes de Andrade

**Superintendente Iamspe**  
Maria das Graças Bigal Barboza da Silva

**Chefe de Gabinete Iamspe**  
Vera Lucia Guerrera

**Diretoria Iamspe**  
**HSPE - "FMO" - Dr. Marcelo Itiro Takano**  
**Administração - Paulo Sergio Pedrão**  
**Decam - Claudio Andraos**  
**Cedep - Maria Angela de Souza**  
**Prevenir - Neusa Nakao Sato**

---



## Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa (Cedep)

**Diretora:** Maria Angela de Souza

**Editor responsável:** Umberto Gazi Lippi

**Editores associados:** Osiris de Oliveira Camponês do Brasil

Eric Pinheiro de Andrade

Marta Junqueira Reis Ferraz

Maria Angela de Souza

**Editora técnica:** Cleuza de Mello Rangel

### CORPO EDITORIAL

An Wan Ching (Cirurgia Plástica e Queimados )	Juan Carlos Montano Pedroso (Cirurgia Plástica e Queimados)
Ana Rosa Analia Dreher (Radioterapia)	Luis Augusto Seabra Rios (Urologia)
André Tadeu Sugawara (Medicina Física)	Luiz Augusto Freire Lopes (Mastologia/HU-UFGD)
Andrei Borin (Otorrinolaringologia)	Luiz Henrique de Souza Fontes (Endoscopia)
Antonia Elvira Tonus (Psiquiatria)	Luiz Nadal (Cirurgia Geral e Oncológica)
Audrey Cristina Fiorett (Enfermagem)	Marcello Haddad Ribas (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)
Bethânia Cavalli Swiczar (Dermatologia)	Maria Angela de Souza (Nutrologia)
Carlos N. Lehn (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)	Maria Elisa Bertoco Andrade (Alergia e Imunologia)
Eduardo Sérgio Fonseca (UFPB)	Maria Emilia Xavier (Oftalmologia)
Cauê Ocaña Demarqui (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)	Maria Lucia Baltazar (Psiquiatria)
Daniela Barros de Souza Meira Andrade (Cirurgia Cardíaca)	Marisa T. Patriarca (Ginecologia e Obstetrícia)
Eduardo Lima Pessoa (Radioterapia)	Marta Junqueira Reis Ferraz (Cardiologia)
Fabiano R. Ribeiro (Ortopedia e Traumatologia)	Mary Carla Estevez Diz (Nefrologia)
Fábio Papa Taniguchi (Cirurgia Cardíaca)	Mauricio de Miranda Ventura (Geriatria)
Fátima Rodrigues Fernandes (Alergia e Imunologia)	Mauro Sergio Martins Marrocos (Nefrologia)
Flavia de S. Gehrke (Biologia Molecular/FMABC)	Paulo César Leonardi (Cirurgia Aparelho Digestivo e Oncologia)
Gizelda M. da Silva (HCOR)	Priscila Kakizaki (Dermatologia)
Heitor Pons Leite (Pediatria Clínica)	Reginaldo G. C. Lopes (Ginecologia e Obstetrícia)
Hudson Ferraz e Silva (Ginecologia e Obstetrícia)	Ricardo Vieira Botelho (Neurocirurgia)
Jaques Waisberg (Gastroclínica/FMABC)	Roberto Bernd (Clínica Médica)
João Manoel Silva Júnior (Anestesiologia)	Silvana Vertematti (Pediatria Clínica)
José Arruda Mendes Neto (Otorrinolaringologia)	Thais Guimarães (Moléstias Infecciosas )
José Garoni Gonçalves Lopes Filho (Oftalmologia)	Werlley de Almeida Januzzi (Cardiologia)
Jose Marcus Rotta (Neurocirurgia)	Xenofonte Paulo Rizzardi Mazini (UNITAU)

Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)  
Av. Ibirapuera, 981 - V. Clementino São Paulo/SP - Brasil - CEP: 04029-000  
[www.iamspe.sp.gov.br](http://www.iamspe.sp.gov.br)

Hospital do Servidor Público Estadual - Francisco Morato de Oliveira (HSPE - FMO)  
Rua Pedro de Toledo, 1800 - V. Clementino São Paulo/SP - Brasil - CEP: 04039-901

Núcleo de Pesquisa e Reciclagem Profissional - Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa (Cedep)  
Av. Ibirapuera, 981 - 2º andar - V. Clementino São Paulo/SP - Brasil - CEP: 04029-000  
Email: [ccientifica@iamspe.sp.gov.br](mailto:ccientifica@iamspe.sp.gov.br)

Coordenação Editorial: Gestão de Comunicação Corporativa

Diagramação: Adriana Rocha

Periodicidade: quadrimestral

A responsabilidade por conceitos emitidos é exclusiva de seus autores.  
Permitida a reprodução total ou parcial desde que mencionada a fonte.

## 6 | Editorial

## 7 | Opinião do Especialista

**Tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática**

Aline Rocha Santos, Linik Zanetti, Daniel Rinaldi dos Santos

## Artigo Original

**Doença renal no mieloma múltiplo**12 | *Kidney disease in multiple myeloma*

Aline Rocha Santos, Linik Zanetti, Daniel Rinaldi dos Santos

**Brain tumor neurosurgery in the COVID-19 era***Neurocirurgia de tumor cerebral na era COVID-19*

28 | José Marcus Rotta, Ana Lucia Mello de Carvalho, Eduardo de Freitas Bertolini, Ricardo Vieira Botelho, Marcus Vinicius Carneiro Torres de Paula, Bernardo Duarte Chamon Ribeiro, Daniel Lopes Emerenciano, Anselmo Alves Boa Sorte Junior, Matheus Fernandes de Oliveira

**O impacto da pandemia de COVID-19 em pacientes com labirintopatias***The impact of the COVID-19 pandemic on patients with labyrinthopathies*

36 | Raquel Pinto Coelho Souza Dias, Raphael Santana Spirandelli, Gabriel de Souza Mares, Caroline Hirayama, Letícia Boari

**Incidência de linfoma não Hodgkin primário e secundário em sistema nervoso central***Incidence of primary and secondary non-Hodgkin's lymphoma in the central nervous system*

47 | Mariana Mengatti Rodrigues Haikel, Inara Lucia Arce, Perla Vicari, Vera Lucia de Piratininga Figueiredo

**Sobrevida após alta hospitalar de pacientes que desenvolveram lesão renal aguda: estudo clínico e prospectivo***Survival after hospital discharge of patients who developed acute kidney injury: a clinical and prospective study*

55 | Ana Carolina Alves de Souza, Barbara da Costa, Caroline Desidetato, Isabela da Silva Alvarenga Guimarães, Leticia Tomazella Moraes, Letícia dos Reis Galiardi, Guilherme Pereira Thiago, Rodrigo Candido Aguiar, Rodrigo Carvalho Costa, Mariana Batista Pereira, Sandra Maria R. Laranja, Benedito Jorge Pereira.

**Impacto da pandemia por COVID-19 na incidência de sangramento digestivo alto varicoso em pacientes inseridos no programa de erradicação de varizes esofágicas***Impact of the Covid-19 pandemic on the incidence of upper digestive variceal bleeding in patients enrolled in the esophageal varices eradication program*

67 | Ana Paula Toledo Mota, Renato Luz Carvalho, Eli Kahan Foigel, Luiz Roberto Kasuga

## Revisão de Literatura

70 **Influência do consumo de ácidos graxos, vitamina D e antioxidantes na endometriose: Revisão de literatura**

*Influence of consumption of fatty acids, vitamin D and antioxidants on endometriosis: Literature review*

Rayssa Carvalho Teodoro, Simone Denise David

90 **Fisioterapia aquática no tratamento de osteoartrite de joelho em idosos**

*Aquatic physiotherapy in the treatment of knee osteoarthritis in the elderly*

Fábio Eiji Matsuda, Giulia Corrieri Baldrati, Murilo César dos Santos, Barbara Bittencourt Noal Aulicino

## Relato de Caso

96 **Mixoma odontogênico em maxila**

*Maxillary Odontogenic Myxoma*

Bruno Grande da Cunha, Gustavo de Francisco Campos, Gladstone Mattar, Luciana Costa Silva Novak, Rodrigo Valadão Negri, Ula Lindoso Passos, Carlos Neutzling Lehn

103 **Síndrome neuroléptica maligna**

*Neuroleptic Malignant Syndrome*

Amanda de Carvalho Hipólito, Marta Junqueira Reis Ferraz

## Relato de Caso e Revisão de Literatura

111 **Lúpus eritematoso sistêmico grave em um paciente do sexo masculino**

*Severe systemic lupus erythematosus in a male patient*

Beatriz Moura e Sucupira, Sílvio Tanaka Okubo

118 **Epistemologia da psiquiatria: Uma reflexão sobre o conceito de doença mental**

*Epistemology of Psychiatry: A reflection on the concept of mental illness*

Pedro Samaia de Castro, Ariel Cesar de Carvalho, Durval Mazzei Nogueira

## Aprendendo com a Imagem

128 **Dermatomiosite juvenil**

*Juvenile dermatomyositis*

Lauren Louise Gomes Pinto, Gladstone Mattar, Luciana Costa Silva, Luiz Fernando Vitule

131 **Orientação aos autores**

A editoria da Revista tem observado uma razoável melhora na redação dos trabalhos que lhe são enviados para publicação, especialmente os de conclusão de curso na Residência Médica.

Não se chegou ainda, porém, ao nível desejado da escrita. Isso é deveras importante. Ao analisar um trabalho o leitor atento observa não só a estrutura do estudo, seu conteúdo, mas, também a forma como é redigido. A má formatação linguística pode tornar o trabalho desagradável de ser lido e mesmo contendo alguma informação de valor, tem sua leitura abandonada.

Felizmente o grupo de pós-graduação *sensu lato* programou para este ano um curso relativo à produção de trabalhos científicos. É de se acreditar que será de valia para os autores, quanto à forma e conteúdo de uma publicação, mas, também trará consigo o aprimoramento na redação, em geral. Isso é altamente desejável. O médico é um profissional de nível superior que deve escrever com primor. Em estudos científicos ou pela vida afora é sua obrigação manifestar-se com clareza e precisão. Esse é o caminho para a comunicação científica, para relacionar-se com seus clientes ou, ainda, para difundir conhecimentos destinados à sociedade em geral.

Umberto Gazi Lippi

## **Tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática**

A fibrose pulmonar idiopática (FPI), a mais comum das pneumonias intersticiais idiopáticas, é definida como uma forma específica de pneumonia intersticial fibrótica limitada aos pulmões. A apresentação histopatológica e/ou radiológica da FPI é a pneumonia intersticial usual. A evolução é crônica, progressiva e fatal, com possíveis exacerbações agudas em seu curso clínico. Recomenda-se, portanto, tratar a FPI assim que o diagnóstico for feito.

Em 2012, o estudo PANTHER mostrou que a terapia combinada de corticosteroide, imunossupressor e N-acetilcisteína causou maior número de mortes e internações que o grupo placebo (10% vs 1% e 30% vs 9%, respectivamente). A partir de então ficou estabelecido que os imunossupressores, incluindo os corticosteroides, estão contraindicados no tratamento da FPI. Em comparação com o placebo, a N-acetilcisteína isolada também não ofereceu nenhum benefício significativo na preservação da capacidade vital forçada (CVF).

Dessa forma, com a melhor compreensão da patogenia da FPI, passou-se a investir em estudos com medicações que têm como alvo fundamental as vias envolvidas na fibrose.

Em 2014, dois fármacos, o nintedanibe e a pirfenidona, mostraram-se capazes – em grandes estudos randomizados e placebo-controlados – de reduzir o declínio da função pulmonar, medida pela CVF, em média à metade do valor observado nos grupos placebo.

O nintedanibe é um inibidor intracelular das tirosina-quinases, incluindo o receptor do fator de crescimento fibroblástico, o receptor do fator de crescimento derivados das plaquetas e o receptor do fator de crescimento endotelial. Interfere na proliferação, na migração e diferenciação de fibroblastos e na secreção de componentes da matriz extracelular no pulmão.

Dois estudos de fase III randomizados e placebo controlados foram conduzidos (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) em 1066 pacientes com FPI. O desfecho primário foi a taxa de declínio da CVF, expressa em mL por ano.

Após seguimento de 52 semanas com uso da dose de 150mg duas vezes ao dia, demonstrou-se que houve diminuição na progressão do declínio da CVF no grupo tratado. A taxa anual de mudança na CVF foi de -114,7mL com nintedanibe *versus* -239,9 mL com placebo (diferença de 125,3 ml) no INPULSIS 1 e -113,6 mL com nintedanibe *versus* -207,3 mL com placebo (diferença de 93,7 mL) no INPULSIS 2. A análise agrupada do desfecho primário mostrou um efeito significativo do tratamento (diferença entre os grupos na taxa de mudança da CVF de 109,9 mL).

A pirfenidona tem ações antifibróticas, anti-inflamatórias e antioxidantes. Inibe a proliferação de fibroblastos, sua diferenciação e síntese de colágeno.

Após bons resultados com estudos clínicos prévios e de fase II, um estudo fase III com a pirfenidona foi realizado (ASCEND). Foram incluídos 555 pacientes com FPI para receber pirfenidona (2403mg por dia) ou placebo por 52 semanas. O desfecho primário foi a mudança na CVF ou morte na semana 52. No grupo pirfenidona, quando comparado ao placebo, houve

uma redução relativa significativa de 47,9% na proporção de pacientes que tiveram um declínio absoluto de 10% ou mais na porcentagem do previsto da CVF ou que morreram. No grupo tratado, ocorreu também um aumento relativo significativo de 132,5% na proporção de pacientes com nenhum declínio na CVF.

A partir destas publicações, as duas medicações foram aprovadas em dezenas de países para tratamento da FPI. As últimas diretrizes da ATS/ERS/ JRS/ALAT, publicadas em 2015 e 2022, fazem recomendação condicional para o uso do nintedanibe e da pirfenidona, indicando que os fármacos seriam uma escolha apropriada para a maioria dos pacientes, reconhecendo que diferentes escolhas deveriam ser feitas para pacientes individualmente, e que os valores e preferências do paciente deveriam ser considerados nesta decisão. Conclusão semelhante (recomendação condicional) foi feita pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia em Diretriz guiada igualmente pelo sistema GRADE.

O nintedanibe é prescrito na dose de duas cápsulas de 150 mg ao dia. A pirfenidona é iniciada com a utilização de uma cápsula às refeições, três vezes ao dia, com elevação semanal até se atingir a dose de três cápsulas de 267 mg três vezes ao dia.

Os antifibróticos não são medicações de fácil manuseio e não devem ser indicados em pacientes com idade muito avançada, com fragilidade importante ou com necessidade de elevados fluxos de oxigênio para controle da hipoxemia.

A ocorrência de anorexia, náuseas, vômitos e perda de peso é comum com ambos os fármacos.

Em relação ao nintedanibe, o evento adverso mais comum é diarreia (63% dos casos) e ocorre mais frequentemente nos primeiros três meses de administração. Os distúrbios gastrointestinais levaram à descontinuação do medicamento em até 8,4% dos indivíduos tratados. Níveis aumentados de enzimas hepáticas (três vezes o normal ou mais alto) foram observados em aproximadamente 5% dos indivíduos tratados com nintedanibe e em menos de 1% dos indivíduos tratados com placebo.

Como o nintedanibe é também uma medicação que inibe fatores de crescimento, inclusive do endotélio vascular, pode acontecer algum efeito sobre o sistema cardiocirculatório e levar a eventos adversos mais graves, porém muito raros de acordo com os ensaios clínicos. No entanto, deve ser sempre ponderado sua indicação entre risco e benefício para pacientes com histórico importante de doença arterial coronariana (DAC).

Com a pirfenidona, os eventos adversos mais comuns ocorreram mais nos primeiros seis meses de administração e, além de náuseas, pode ocorrer fotossensibilidade ou *rash* cutâneo (32% no grupo pirfenidona), independentemente de exposição solar. A fotossensibilidade pode ser evitada com o uso de roupas adequadas e aplicação regular de protetor solar.

A pirfenidona também pode alterar as enzimas hepáticas. Tomar pirfenidona durante ou logo após as refeições pode atenuar os eventos adversos gastrointestinais. Se a intolerância gástrica persistir, pode-se prescrever procinéticos antes das refeições, pois a pirfenidona reduz

a motilidade do trato gastrointestinal superior. O uso de omeprazol deve ser evitado, posto que interfere no metabolismo hepático do medicamento. Se inibidor de bomba for considerado, deve-se preferir rabeprazol, que não interfere no metabolismo da pirfenidona.

A função hepática deve ser monitorizada mensalmente no início do tratamento e, posteriormente, a cada três meses. Ambas as medicações devem ser evitadas na presença de prejuízo moderado a grave da função hepática.

Estudos de subgrupos com os extremos da função pulmonar, mais preservada e mais comprometida, mostraram que o declínio da função pulmonar é semelhante ao observado nos pacientes com CVF moderada incluídos nos ensaios clínicos, com ambos os fármacos. Portanto, sendo a fibrose pulmonar uma condição irreversível, no intuito de preservar a melhor função pulmonar, é importante discutir com os pacientes e familiares sobre o tratamento em fases iniciais da doença, mesmo na ausência de sintomas.

Embora os ensaios clínicos individuais não tenham sido concebidos com potência para mostrar efeitos significativos sobre exacerbação aguda e mortalidade, existem crescentes evidências de que o nintedanibe e a pirfenidona reduzem o risco de deterioração aguda da função pulmonar e melhoram a expectativa de vida. Estudos de extensão demonstraram que o efeito terapêutico de redução do declínio funcional persiste após anos de tratamento e os registros (estudos de vida real) mais recentes de vários países demonstraram que o uso dos antifibróticos prolonga a sobrevida esperada da FPI de dois a três anos para quatro a seis anos após o diagnóstico.

Outros medicamentos para tratamento da fibrose pulmonar idiopática seguem em estudo, alguns que já tiveram desfechos negativos e outros que seguem promissores a partir de ensaios clínicos fase II. Portanto, em um futuro próximo talvez, poderemos ter outras drogas disponíveis para associação com os antifibróticos.

**Carlos Alberto de Castro Pereira**

*Doutor em Pneumologia*

*Coordenador do Programa de Assistência e Pesquisa em Doenças Pulmonares Intersticiais,  
Departamento de Clínica Médica, Serviço de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo*

**Maria Raquel Soares**

*Doutora em Pneumologia*

*Assistente do Programa de Assistência e Pesquisa em Doenças Pulmonares Intersticiais,  
Departamento de Clínica Médica, Serviço de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo*



# MELHOR ARTIGO DE 2022

Elegemos o  
melhor artigo  
publicado na  
Revista Científica  
do lamspe no  
ano de 2022.



# Melhor artigo de 2022

Os editores da Revista Científica do Iamspe escolheram o melhor artigo publicado no ano de 2022.

O trabalho que recebeu o certificado especial foi: "Pesadelos e o uso de antidepressivos" dos autores: Eloísa Bianchim Caporale, Larissa Tami Sugiyama, Lenine da Costa Ribeiro.

A equipe parabeniza a todos pela publicação.

## Doença renal no mieloma múltiplo

### *Kidney disease in multiple myeloma*

Aline Rocha Santos, Linik Zanetti, Daniel Rinaldi dos Santos  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

Mieloma múltiplo é uma discrasia plasmocitária que abrange quase 10% de todas malignidades hematológicas. É mais frequente nas idades mais avançadas, especialmente acima dos 80 anos. Para distinguir mieloma de outras discrasias plasmocitárias, o diagnóstico é baseado na histologia, sorologia, achados radiográficos e inclui células plasmocitárias na medula óssea ou confirmação histológica de plasmocitoma, uma proteína monoclonal no soro ou na urina e dano de órgão evidenciado por insuficiência renal, hipercalemia, anemia ou lesões líticas. É mais frequentemente apresentada como insuficiência renal e proteinúria. Ocasionalmente há disfunção renal tubular, incluindo defeitos na acidificação, concentração e raramente, síndrome de Fanconi. O mieloma, pode ainda ter relação com amiloidose e doença de depósitos de imunoglobulinas monoclonais, o que aumenta o espectro de sua apresentação clínica. Uma pequena parte dos pacientes evolui para estágio final da doença renal crônica, necessitando de terapia renal substitutiva. O tratamento do mieloma passa pela quimioterapia com bortezomibe e com dexametasona em altas doses. Aqueles que possuem disfunção renal significativa na apresentação tendem a ter piores resultados que aqueles sem, apesar da terapia agressiva.

**Descritores:** paraproteinemias; plasmocitoma; componente monoclonal; cadeias leves; insuficiência renal; nefropatia por cilindros.

#### ABSTRACT

Multiple myeloma is a plasma cell dyscrasia that covers almost 10% of all hematological malignancies. It is more frequent at older ages, especially over 80 years old. In order to distinguish myeloma from other plasma cell dyscrasias, the diagnosis is based on histology, serology, radiographic findings and includes plasma cells in the bone marrow or histological confirmation of plasmacytoma, a monoclonal protein in serum or urine and organ damage evidenced by renal failure, hypercalcemia, anemia or lytic lesions. It is most often presented as renal failure and proteinuria. Occasionally they have tubular kidney dysfunction, including defects in acidification, concentration and, rarely, Fanconi syndrome. Myeloma may also be related to amyloidosis and monoclonal immunoglobulin deposit disease, which increases the spectrum of its clinical presentation. A small number of patients progress to end stage of chronic kidney disease, requiring renal replacement therapy. The treatment of myeloma involves chemotherapy with bortezomib with high doses of dexamethasone. Those who have significant renal dysfunction at presentation tend to have worse results than those without, despite aggressive therapy.

**Keywords:** paraproteinemias; plasmocitoma; monoclonal component; light chains; renal insufficiency; cast nephropathy.

#### Correspondência:

Aline Rocha Santos  
E-mail: aline\_rocha16@hotmail.com  
Data de submissão: 28/01/2021  
Data de aceite: 15/10/2022

#### Trabalho realizado:

Serviço de Nefrologia do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar - Vila Clementino  
- CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A doença renal é uma complicação comum do mieloma múltiplo e de outras gamopatias monoclonais (paraproteinemias). Um conjunto de manifestações renais e afecções envolvendo diferentes mecanismos têm sido descritas com esses distúrbios <sup>1</sup>.

O mieloma múltiplo (MM) é decorrente da proliferação de um único clone anormal de células plasmáticas. O resultado dessa expansão clonal é a produção em excesso de proteínas monoclonais (proteína M), que podem ser imunoglobulinas inteiras ou fragmentos, principalmente de cadeia leve. Os rins podem ser afetados de diversas maneiras, comprometendo os glomérulos, interstício, vasos e túbulos <sup>2</sup>.

O diagnóstico nem sempre é conhecido antes das alterações renais. O diagnóstico dá-se principalmente em idosos que se apresentam com proteinúria e redução da função renal <sup>2</sup>.

Cada vez mais há um número maior de idosos (indivíduos com 60 anos ou mais em países em desenvolvimento e 65 anos ou mais em países desenvolvidos, pela definição da OMS), devido ao aumento da expectativa de vida no Brasil e no mundo. Desta forma, a prevalência de doenças crônicas, incluindo o MM tem se elevado. Daí a importância do diagnóstico e início precoce do tratamento, os quais impactam diretamente na morbimortalidade desta população.

## OBJETIVOS

Este trabalho objetiva revisar este tema de enorme importância na Nefrologia, cujo número de diagnósticos tem aumentado dia após dia e levado ao impacto na saúde pública brasileira, desde o tratamento conservador até a necessidade de terapia renal substitutiva.

## MÉTODOS

### Tipo de estudo

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos do estudo exploratório, por meio de pesquisa bibliográfica, desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de livros e artigos científicos.

### Epidemiologia

A doença renal é uma das complicações mais comuns no mieloma múltiplo. Na literatura norte-americana os dados mais recentes mostram que até 12% dos pacientes com a doença podem requerer, em algum momento, terapia renal substitutiva, quer seja por lesão renal aguda, quer seja por doença renal crônica. Aproximadamente 50% dos pacientes com mieloma apresentam lesão renal aguda (LRA) ou doença renal crônica (DRC) em algum momento durante o curso da doença <sup>1</sup>. A incidência anual de mieloma é de 4,3 por 100.000 pessoas, mas a incidência é de 1 por 100.000 pessoas entre 40 e 49 anos e 49 por 100.000 pessoas naquelas maiores de 80 anos <sup>1,3</sup>.

A prevalência das doenças renais associadas às paraproteinemias é baixa. Varia de 0,5% a 3%, mas, são doenças graves e de má evolução <sup>(2)</sup>. Pelo fato de os pacientes serem mais idosos e terem menos massa muscular, a creatinina sérica pode subestimar o grau de insuficiência renal. O espectro de lesão renal que é visto nestes pacientes, incluem o “rim do mieloma” ou nefropatia por cilindros; amiloidose de cadeias leves (AL); doença de depósito monoclonal; e menos frequentemente, glomerulonefrite crioglobulinêmica e glomerulonefrite proliferativa. O diagnóstico guiado por biópsia é importante na avaliação de pacientes com mieloma, porque os tipos de lesões renais têm sua terapêutica e prognósticos próprios <sup>3</sup>.

## Patogênese

A doença renal em pacientes com gamopatias monoclonais geralmente resulta da produção de imunoglobulina monoclonal ou fragmentos de imunoglobulina (isto é, cadeias leves ou pesadas) por uma proliferação clonal de células plasmáticas ou células B <sup>1</sup>.

Durante a síntese normal e neoplásica de imunoglobulinas (Ig), as células plasmáticas produzem um excesso de cadeias leves que são liberadas na circulação. No entanto, as cadeias leves normais são filtradas pelos glomérulos e são endocitadas e metabolizadas pelas células tubulares proximais, não se depositam nas estruturas e tampouco causam doença renal. As mutações na molécula de Ig são a base para as lesões patológicas discretas vistas no mieloma múltiplo <sup>3</sup>.

Cerca de 20% dos pacientes que apresentam paraproteinemias são portadores de MM e a idade do diagnóstico é em torno dos 70 anos. O diagnóstico é baseado na presença de plasmócitos (10%) na medula óssea e na presença de proteínas monoclonais na urina e no soro. A proteína monoclonal mais frequente é a IgG (60%), seguida da IgA (27%) e de cadeia leve (10%). Raramente encontram-se casos de IgD (<1%) <sup>1</sup>.

Pacientes com nefropatia por cilindros apresentam insuficiência renal que pode ser grave. Em até 50% dos casos, a insuficiência renal é de natureza aguda e muitas vezes, é atribuída a um fator precipitante, como desidratação, infecção, hipercalcemia ou o uso de meio de contraste ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Apesar da proteinúria, apenas 10% desenvolverão síndrome nefrótica. O risco de evolução para estágio final da doença renal crônica é associado ao nível de excreção de cadeias leves <sup>3</sup>.

As cadeias leves precipitam-se nos túbulos ao ligarem-se à uromodulina, secretada pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle. A ligação e a precipitação levam à formação de moldes obstrutivos intratubulares nos túbulos distais e coletores que geram inflamação e fibrose, podendo levar até à ruptura tubular, o que promove maior inflamação intersticial (nefrite intersticial) <sup>1</sup>.

A lesão tubular também ocorre como resultado direto da toxicidade das cadeias leves nas células epiteliais do túbulo proximal, resultando em necrose tubular ou até síndrome de Fanconi. As cadeias leves que causam tubulopatia proximal são a kappa, por serem resistentes às proteases lisossomais <sup>1,3</sup>.

A deposição de cadeias leves, pesadas ou ambas em diferentes compartimentos do rim pode ser responsável pela patogênese da amiloidose e doenças de deposição de imunoglobulina monoclonal (MIDD), cujas características podem variar desde síndrome nefrótica até uma proteinúria subnefrótica, associada ou não à lesão renal aguda <sup>1</sup>.

Quando estudadas ao nível estrutural, as doenças renais relacionadas ao MM e à gamopatia monoclonal de significado renal (MGRS) são caracterizadas com depósitos organizados e não organizados na biópsia renal. Os depósitos organizados podem ser representados pela glomerulonefrite fibrilar, como na amiloidose AL, ou uma aparência microtubular, como na glomerulonefrite crioglobulinêmica e glomerulopatia imunotactoide. Nos depósitos não organizados, temos as MIDD e a glomerulonefrite proliferativa com depósitos de Imunoglobulinas <sup>1,4</sup>.

A hipercalcemia, que é uma complicação não relacionada a Imunoglobulina (Ig), está presente em 15%, mas pode aumentar até 25 a 45% naqueles com elevação da creatinina

sérica. A hipercalcemia leva à lesão pré-renal por desidratação, vasoconstricção renal e é fator precipitante para nefropatia por cilindros. Bifosfonados, usados para tratar o MM e hipercalcemia, especialmente o ácido zoledrônico, tem sido relatados como envolvidos em lesão renal aguda, em casos raros. Microangiopatia trombótica é outra etiologia rara e é ocasionada pelos inibidores de proteassoma, particularmente o carfilzomib <sup>(1,4)</sup>.

Histologicamente a nefropatia por cilindros é definida pela presença de cilindros atípicos nos túbulos distais e ductos coletores. Esses moldes normalmente mostram formas irregulares e aparência lamelada além de muitas vezes estarem fraturados. Aparecem hipereosinofílicos na hematoxilina-eosina, PAS e prata negativos. Podem vir acompanhados de grau variável de inflamação intersticial. Outras características incluem grau variável de tubulite, ruptura tubular e extravasamento de uromodulina para o interstício ou obstrução tubular. Em 12 a 16% dos casos podem coexistir com outras lesões renais relacionadas com Ig monoclonal, particularmente amiloidose AL, doença de depósito de cadeia leve e tubulopatia proximal. A identificação de qualquer dessas lesões sobrepostas requer avaliação clínica de envolvimento extrarrenal e produz valor prognóstico ao desfecho renal <sup>4</sup>.

A biópsia renal pode ser útil no prognóstico. Em um recente estudo retrospectivo de 178 pacientes de MM com nefropatia por cilindros, o número de cilindros no córtex e, em menor grau, o grau de inflamação túbulo-intersticial foram fatores prognósticos independentes do desfecho renal <sup>4</sup>.

## Etiologia

Embora o MM seja uma doença rara (1% de todos os cânceres), é a segunda doença maligna hematológica mais comum <sup>5</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) contabiliza o MM entre as doenças linfoproliferativas de células B. O mieloma múltiplo é uma neoplasia de células plasmáticas clonais que se originam da linhagem de células B linfóides pós-germinativas e se desenvolvem após o comprometimento da linhagem na medula óssea de células progenitoras, o que leva à produção de imunoglobulinas intactas não funcionais ou cadeias de imunoglobulinas. Na classificação da OMS, o MM é diferenciado das seguintes doenças de células plasmáticas: gamopatia monoclonal de significado indeterminado; plasmocitoma solitário de osso; amiloidose de cadeia leve sistêmica; síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, doença das células plasmáticas monoclonais e alterações cutâneas).

O MM evolui quase universalmente de um estágio pré-maligno clinicamente silencioso denominado gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS). Esta é uma condição pré-maligna clássica com baixo risco de conversão maligna, mas o risco de progressão persiste indefinidamente. No entanto, a maioria dos casos de MGUS não progride para uma neoplasia maligna e, com exceção do MM evidente, alguns se desenvolvem em macroglobulinemia de Waldenstrom, amiloidose AL primária ou distúrbio linfoproliferativo <sup>6</sup>. Um pequeno subgrupo de pacientes tem um fenótipo clínico intermediário entre MGUS e MM, e são referidos como tendo mieloma múltiplo latente (SMM). MGUS está associado a um risco de progressão para MM ou outra malignidade relacionada a uma taxa de aproximadamente 1% ao ano, enquanto o SMM tem um risco muito maior de progressão, de aproximadamente 10% ao ano <sup>6</sup>. MGUS e SMM são tipicamente assintomáticos e geralmente são diagnosticados incidentalmente.

Os principais fatores de risco para desenvolver MGUS são: idade (3 a 4% nas pessoas com mais de 50 anos; 8,9% com mais de 85 anos), etnia afrodescendente, história familiar e presença de doenças autoimunes <sup>7</sup>.

A tabela abaixo mostra os principais fatores prognósticos associados à progressão de MGUS para mieloma múltiplo.

**Quadro 1** - Fatores prognósticos para progressão de gamopatia monoclonal de significado indeterminado para mieloma múltiplo

Fatores prognósticos para progressão de gamopatia monoclonal
Razão de cadeia leve livre (FLC) no soro
Tamanho da proteína M (<1,5 g/dL)
Tipo de proteína M (IgG de baixo risco)
Obesidade
Disfunção imunológica
Exposição agrícola, química e à radiação

Fonte: Brigle (2017, p.230) <sup>7</sup>

## Diagnóstico

Os sintomas relatados por pacientes com MM ao procurar o sistema de saúde são frequentemente inespecíficos e podem já estar presentes por um longo período. Anemia de origem desconhecida é encontrada em 73% dos pacientes, dor óssea em 58% e fadiga em 32%. Cerca de 25% deles relatam perda de peso inexplicável, e a função renal frequentemente está prejudicada <sup>8</sup>. É importante suspeitar de mieloma múltiplo nos pacientes com > 40 anos e dor óssea inexplicada e persistente, em particular à noite ou durante o repouso; e outros sintomas típicos ou alterações laboratoriais inexplicáveis, como aumento dos níveis de proteína na urina e no sangue, hipercalcemia, insuficiência renal ou anemia.

Além da história e do exame físico, a investigação diagnóstica para MM compreende exames laboratoriais, análise citogenética da medula óssea e investigação radiológica para detectar alterações ósseas.

Há anemia em 80% dos pacientes, geralmente normocítica-normocrômica com for-

mação de *rouleaux*, que são agregados de 3 a 12 eritrócitos que ocorrem em pilhas. As contagens de leucócitos e plaquetas quase sempre são normais. O VHS normalmente é > 100 mm/hora; ureia, creatinina, DHL, microglobulina beta-2 e ácido úrico podem estar elevados. hipercalcemia está presente no diagnóstico em cerca de 10% dos casos <sup>8</sup>.

Até recentemente, o MM era definido pela presença de lesões em órgãos-alvo, especificamente hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas (características CRAB) que podem ser atribuídas ao processo clonal. Em 2014, o *International Myeloma Working Group* (IMWG) atualizou os critérios diagnósticos para MM para adicionar três biomarcadores específicos que podem ser usados para diagnosticar a doença em pacientes que não tinham características CRAB: plasmócitos clonais da medula óssea maior ou igual a 60%, taxa de cadeia leve livre sérica (FLC) maior ou igual a 100 (desde que o nível de FLC envolvido seja 100 mg/L ou mais), ou mais de

uma lesão focal na ressonância magnética (RNM). Essas mudanças possibilitam o diagnóstico precoce e permitem o início de uma terapia eficaz para prevenir o desenvolvimento de danos aos órgãos-alvo em pacientes que apresentam maior risco.

### Quadro 2 - Critérios CRAB para caracterizar o mieloma múltiplo

Critérios CRAB para caracterizar o mieloma múltiplo
C = Hipercalemia: cálcio sérico > 0,25 mmol/L acima do limite superior da normalidade ou > 2,75 mmol/L (> 11 mg/dL)
R = Insuficiência Renal: Depuração de creatinina <40 ml/min
A = Anemia: hemoglobina 2,0 g/dL abaixo do limite inferior de normalidade ou <10 g/dL
B = Lesões ósseas: ≥ uma lesão detectada por radiografia, tomografia computadorizada ou tomografia por emissão de pósitrons

Fonte: Brigle (2017, p. 231) <sup>7</sup>

### Tabela 1 - Critérios SLiM para diagnóstico do mieloma múltiplo, segundo o *International Myeloma Working Group* (IMWG)

Critérios SLiM para diagnóstico do mieloma múltiplo
S = ≥ Sessenta por cento (≥60%) de células clonais em medula óssea
Li = proporção da cadeia livre de soro de envolvidos/não envolvidos ≥100
M => 1 lesão focal (> 5 mm cada) detectada por estudos de imagem

Fonte: Brigle (2017, p. 231) <sup>7</sup>

Realiza-se a eletroforese de proteína e imunofixação em uma amostra de soro e urina coletada em 24 horas para quantificar o nível de proteína M na urina. A eletroforese sérica identifica a proteína M em cerca de 80 a 90% dos pacientes. Os 10 a 20% restantes são habitualmente aqueles com cadeias monoclonais leves livres (proteína de Bence Jones) ou IgD.

A eletroforese de imunofixação pode identificar a classe da imunoglobulina da proteína M (IgG, IgA, ou, raramente, IgD, IgM ou IgE) e com frequência pode detectar proteína de cadeia leve se a imunoeletroforese sérica for falso-negativa. A eletroforese de imunofixação deve ser obtida mesmo que a eletroforese de proteína seja negativa, caso haja forte suspeita de mieloma múltiplo.

A análise de cadeia leve livre no soro com classificação das proporções kappa e lambda ajuda a confirmar o diagnóstico e também pode ser usada para monitorar a eficácia da terapia e fornecer dados para o prognóstico.

Em termos de doença renal, apenas a nefropatia de cadeia leve suspeita ou comprovada é considerada um evento definidor de mieloma. Outras doenças renais associadas às proteínas M, como doença de deposição de cadeia leve, glomerulonefrite membranoproliferativa e amiloidose de cadeia leve amiloide, são consideradas doenças únicas e não MM. Uma biópsia renal para esclarecer a causa subjacente da insuficiência renal é recomendada para pacientes com suspeita, especialmente se os níveis séricos de FLC envolvidos forem inferiores a 500 mg/L<sup>6</sup>.

Como o diagnóstico preciso de MM é crítico, pelo menos um exame de imagem avançado (PET-TC, tomografia computadorizada de corpo inteiro de baixa dosagem ou ressonância nuclear magnética de todo o corpo ou coluna) é recomendado, antes do diagnóstico de MM ou plasmacitoma solitário. A escolha entre os vários métodos de imagem pode variar dependendo da situação clínica e da disponibilidade. É necessário um ou mais locais de destruição óssea osteolítica de pelo

menos 5 mm ou mais. O aumento da captação apenas na PET-CT não é adequado. Deve haver evidência de destruição óssea osteolítica real na TC do exame. A biópsia de uma das lesões ósseas deve ser considerada se houver qualquer dúvida sobre o diagnóstico. Além dessas alterações, o IMWG esclareceu que a presença de osteoporose, fraturas por compressão vertebral ou alterações densitométricas ósseas na ausência de lesões líticas não é evidência suficiente de doença óssea do mieloma.

### Quadro 3 - Exames de diagnóstico para mieloma múltiplo

#### Testes laboratoriais:

- Contagem completa de células sanguíneas com diferencial e plaquetas
- Eletrólitos
- Creatinina
- Lactato desidrogenase (DHL)
- Proteína C reativa (PCR)
- $\beta$  2 -microglobulina (B2M)
- Proteína total e frações
- Eletroforese sérica com pico / proteína M
- Imunoglobulinas quantitativas (IgG, IgA, IgM, IgD)
- Cadeias leves livres de soro (proporção FLC incluída)
- Eletroforese de imunofixação (IFE)

#### Testes de urina:

- Coleta de urina de 24 horas para proteína total, eletroforese de proteína na urina e imunofixação.

#### Aspirado de medula óssea e biópsia:

- Imunohistoquímica +/- citometria de fluxo
- Citogenética metafásica
- FISH de células plasmáticas (del 13, del 17p13, t (4; 14), t (11; 14), t (14; 16), amplificação 1q21)

#### Radiográfico:

- Levantamento esquelético (radiografia simples do crânio, ossos longos, coluna vertebral, pelve e arcos costais). Lesões líticas em saca-bocado ou osteoporose difusa estão presentes em 80% dos casos.
- TC de corpo inteiro (dose baixa) em alguns casos
- Ressonância magnética de corpo inteiro em pesquisa esquelética negativa OU
- PET / CT de corpo inteiro se pesquisa esquelética negativa, ajuda na identificação de plasmocitoma solitário.
- Densidade óssea - se outros estudos radiológicos negativos

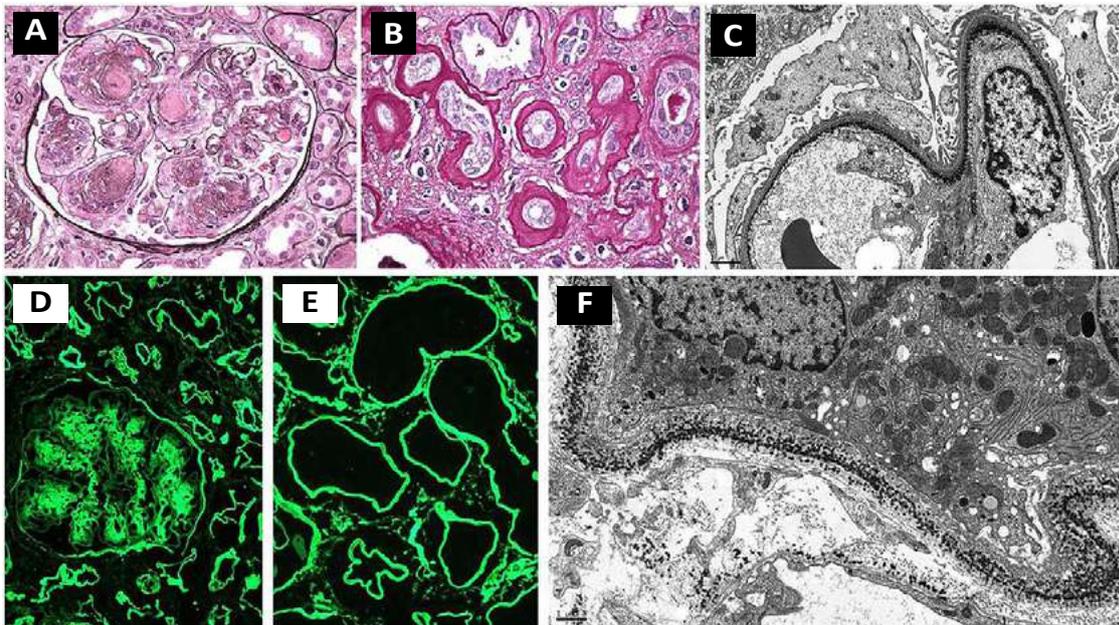
#### Outros (em casos específicos):

- Biópsia de tecido para diagnosticar em um osso solitário ou plasmocitoma extra ósseo
- Proliferação de células plasmáticas
- Coloração de gordura e medula para amiloide
- Viscosidade do soro
- Análise de HLA

Fonte: Brigle (2017, p. 232) <sup>7</sup>

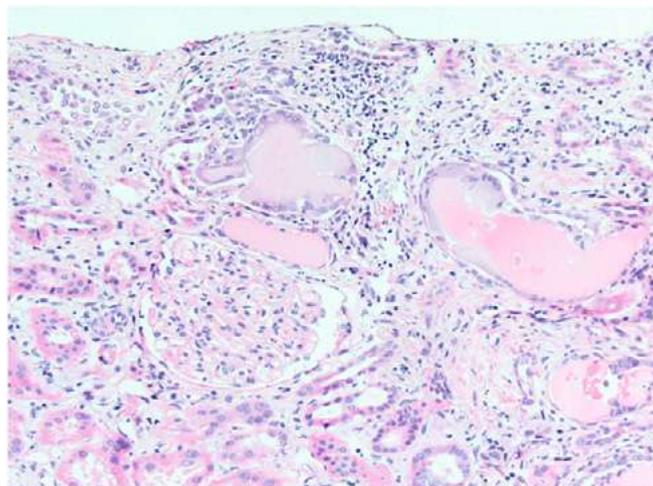
Na figura 1 são mostradas imagens de biópsia renal de paciente com mieloma múltiplo. Achados da biópsia relatados abaixo.

- (A) Glomerulopatia esclerosante nodular com expansão mesangial nodular por material parcialmente prata-negativo associado a focos de interposição mesangial circunferencial.
- (B) Depósitos de ácido periódico de Schiff (PAS) que envolvem as membranas basais tubulares.
- (C) Depósitos pontilhados finamente granulares ao longo da lâmina interna das paredes dos capilares glomerulares (Microscopia Eletrônica).
- (D) Cadeia leve kappa distribuída apenas nos nódulos mesangiais, com coloração linear fraca das membranas basais glomerulares e coloração mais forte da cápsula de Bowman e das membranas basais tubulares (Imunofluorescência).
- (E) Cadeia leve kappa na distribuição das membranas basais tubulares associadas com positividade intersticial esparsa (Imunofluorescência).
- (F) Depósitos pontilhados envolvendo a membrana basal tubular e, em menor extensão, a membrana basal capilar intersticial adjacente (Microscopia Eletrônica) <sup>9</sup>.



**Figura 1:** Achados de biópsia renal no mieloma múltiplo. Fonte: Sethi (2018, p. 1815) <sup>9</sup>

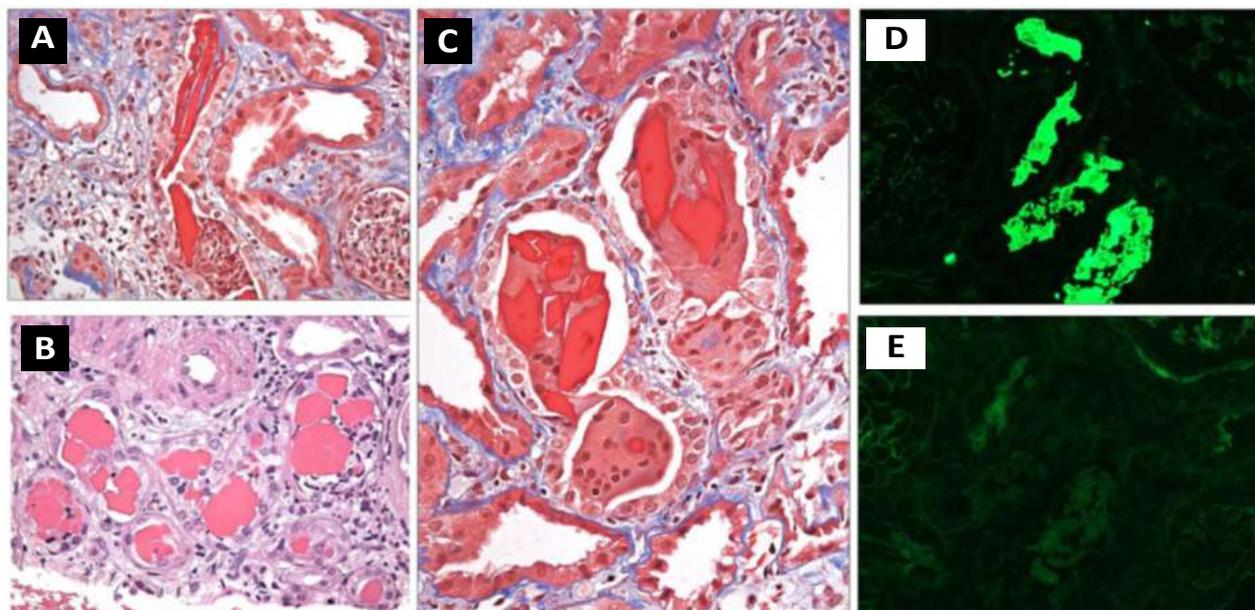
Na figura 2, são vistos modelos típicos de nefropatia de cadeia leve com aparência frágil ou quebradiça que provocam reação de célula gigante e inflamação aguda tubulointersticial (H&E,  $\times 100$ ).



**Figura 2:** Nefropatia de cadeia leve. Fonte: Nephrology Self-Assessment Program (2020) <sup>10</sup>

A figura 3 exemplifica nefropatia de mieloma, tipo kappa. Os achados da biópsia são descritos abaixo:

- A) Cristais tricrômicos vermelhos alongados em forma de agulha com bordas e reação de neutrófilos dentro da luz do tubular distal, interstício adjacente com fibrose e inflamação crônica (tricrômico de Masson, x200);
- B) Moldes tubulares com formas geométricas fortemente eosinofílico, duro, quebradiço e células mononucleares aderentes focais e neutrófilos, H&E x400);
- C) Moldes tubulares tricrômicos vermelhos distais com formas rombóides engolfadas por células gigantes multinucleadas (tricrômico, x600);
- D e E) Imunofluorescência mostrando intensa coloração de projeções cristalinas apenas para luz kappa e negativo para a cadeia leve lambda (x400) 9.



**Figura 3:** Nefropatia de mieloma, tipo kappa. Fonte: Sethi (2018, p.1816) <sup>9</sup>

## Tratamento

O tratamento padrão para MM é melhorar a qualidade de vida, prolongar a sobrevida livre de progressão (PFS) e a sobrevida global. O transplante autólogo de células-tronco (ASCT) melhora a taxa de resposta das células-tronco e a duração da resposta após a terapia de indução de drogas. As terapias de consolidação e manutenção após ASCT melhoram ainda mais a qualidade de vida do paciente e prolongam a PFS. Para pacientes ineligíveis para transplante, regimes de baixa toxicidade são usados para melhorar sua qualidade de vida. Apesar do advento de novos agentes, o MM está associado a um declínio significativo na qualidade de vida devido ao tratamento e seus efeitos colaterais.

O desenvolvimento de novas terapias para indução e uso de transplante autólogo de células-tronco resultou em melhores resultados clínicos e melhor qualidade de vida para pacientes com mieloma múltiplo.

A terapia envolve o tratamento direto das células malignas em pacientes sintomáticos ou naqueles com disfunção de órgão relacionado ao mieloma (anemia, disfunção renal, hipercalemia ou doença óssea).

## Tratamento de células malignas

A escolha e a dose administrada dependerão de fatores como estadiamento da doença, idade e função renal do paciente. As combinações dos medicamentos quimioterápicos são mais eficazes do que qualquer um deles usados isoladamente. Se o transplante de células-tronco está programado, a maioria dos médicos evita o uso do melfalano, que pode provocar danos à medula óssea.

No passado, o tratamento inicial do mieloma múltiplo consistia em quimioterapia convencional com melfalana e prednisona administradas em 8 a 12 ciclos por 4 a 6 semanas com avaliação mensal da resposta. Entretanto, foram obtidos melhores resultados com o acréscimo do bortezomibe (ou carfilzomibe), um inibidor de proteassoma, ou com os imunomoduladores lenalidomida ou talidomida. Outros quimioterápicos, como a ciclofosfamida, a bendamustina, a doxorrubicina e seu análogo, a doxorrubicina peguilada lipossomal, também são mais eficazes quando combinados a um imunomodulador (talidomida, lenalidomida ou bortezomibe). Estudos sugerem melhor sobrevida quando o tratamento inicial contém bortezomibe e lenalidomida com corticóides. Além disso, a adição do anticorpo monoclonal daratumumab ao bortezomibe e à dexametasona como parte do tratamento inicial parece melhorar os desfechos <sup>11</sup>.

O transplante de células-tronco alogênicas após quimioterapia não ablativa (p. ex., baixa dose de ciclofosfamida e fludarabina) ou baixa dose de radioterapia pode produzir sobrevida de 5 a 10 anos livre de mieloma em alguns pacientes <sup>11</sup>.

Tentativas de terapia de manutenção tem sido realizadas com fármacos não quimioterápicos, incluindo interferon-alfa, que prolonga a remissão, mas não melhora a

sobrevida e seus significantes efeitos adversos associados. Seguindo um regime baseado na resposta dos corticoides, estes, sozinhos, são eficazes no tratamento de manutenção. A talidomida também pode ser eficaz como tratamento de manutenção, e estudos mostram que somente lenalidomida ou combinada com corticoides também é eficaz como tratamento de manutenção. Entretanto, a neoplasia secundária ainda é uma preocupação entre os pacientes que receberam terapia a longo prazo com lenalidomida, especialmente após o transplante autólogo de células-tronco e deve-se ponderar o risco de aparecimento de neoplasias secundárias em relação à melhor sobrevida. Além disso, ixazomibe, um inibidor de proteassoma oral, é eficaz quando utilizado isoladamente em um contexto de manutenção.

No mieloma recidivante ou refratário, pode-se utilizar combinações de um inibidor de proteassoma (bortezomibe, ixazomibe ou carfilzomibe) com um imunomodulador (talidomida, lenalidomida ou pomalidomide) e quimioterapia ou corticoides. Esses fármacos geralmente são combinados com outros fármacos eficazes que ainda não foram usados pelo paciente, embora os pacientes com remissão prolongada possam responder ao novo tratamento com o mesmo esquema que promoveu a remissão inicial. Os pacientes que não respondem a uma dada combinação de fármacos podem responder quando outro fármaco da mesma classe (p. ex., inibidores de proteassomas, imunomoduladores, quimioterápicos) for utilizado.

Anticorpos monoclonais mais novos também podem ser muito eficazes nas recidivas ou no mieloma refratário, como o daratumumabe e o elotuzumabe. Esses dois anticorpos são mais eficazes quando combinados a lenalidomida ou pomalidomida e dexametasona. O daratumumabe também apresenta

melhores resultados quando combinado com bortezomibe e dexametasona.

### **Tratamento das complicações renais**

A disfunção renal está presente em 20–40% dos pacientes com MM, entre os quais 2–4% requerem diálise. O envolvimento renal ocorre como resultado da secreção excessiva de cadeias leves livres de soro (sFLC) que leva à nefropatia, hipercalemia, necrose tubular aguda ou síndrome de Fanconi adquirida. A disfunção renal devido à deposição de cadeias leves livres monoclonais nos rins e hipercalemia aumenta a chance de insuficiência renal em pacientes com MM. O tratamento específico é direcionado à causa da LRA. A diálise deve ser realizada para as indicações usuais<sup>11</sup>.

O comprometimento renal muitas vezes pode ser melhorado com hidratação adequada. Mesmo pacientes com proteinúria de Bence Jones maciça prolongada ( $\geq 10$  a 30 g/dia) podem ter a função renal intacta se mantiverem o débito urinário  $> 2.000$  mL/dia.

Em pacientes com MM que têm um diagnóstico confirmado ou suspeito de nefropatia por depósito de cadeias leves, é recomendado descontinuar todos os agentes potencialmente nefrotóxicos, o que inclui anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina e diuréticos; corrigir a hipercalemia quando presente; administrar terapia com fluido intravenoso ou oral, com o objetivo de atingir um débito urinário diário de aproximadamente 3 litros/dia, a menos que contraindicado (por exemplo, insuficiência cardíaca ou lesão renal aguda (LRA) oligoanúrica persistente). Isso diminui a concentração da cadeia leve dentro do

lúmen tubular e minimiza a precipitação da cadeia leve. Se houver depleção de volume clinicamente presente, são fornecidos fluidos isotônicos para reposição de volume inicial. Embora debatida, a reposição de volume com bicarbonato de sódio isotônico pode ser útil, particularmente quando o pH da urina é ácido. É recomendado também iniciar a terapia anti-mieloma com quimioterapia baseada em bortezomibe com dexametasona em alta dose para reduzir a concentração de cadeias leves livres patogênicas o mais rapidamente possível.

Métodos extracorpóreos para remover cadeias leves livres de soro (SFLCs), como plasmáfereze e diálise, podem ser usados como terapia adjuvante. Até que mais evidências estejam disponíveis, a diálise convencional deve ser iniciada para as indicações usuais (por exemplo, sobrecarga de fluidos, hipercalemia e uremia) e não para a remoção de cadeias leves livres. Entre os pacientes com LRA que necessitam de diálise, a hemodiálise é a modalidade preferida. A diálise peritoneal é uma opção para pacientes que desenvolvem doença renal em estágio terminal e necessitam de diálise crônica.

A plasmaferese em pacientes com disfunções renais diminui a dependência de diálise e melhora a qualidade de vida. Estudo revisado em 67 pacientes com mieloma com insuficiência renal dependente de diálise mostrou que o uso de plasmaferese e hemodiálise em combinação com terapia anti-mieloma produziu uma redução sustentada de cadeia leve livre (FLC) em 67% dos pacientes, e 63% dos pacientes tornaram-se diálise independente. Os dados atuais suportam o uso de hemodiálise e plasmaferese em combinação com terapia anti-mieloma. Em pacientes que não respondem à terapia, apesar da supressão e

remoção adequadas de FLCs, uma biópsia renal (se ainda não tiver sido feita) é normalmente realizada para investigar outras causas além da nefropatia por depósitos de cadeia leve e pode ser útil para avaliar a probabilidade de resposta renal<sup>1,11</sup>.

Proteinúria ou síndrome nefrótica em pacientes com mieloma múltiplo ou outras gamopatias monoclonais pode ser causada por uma série de mecanismos diferentes, incluindo amiloidose, doença de depósito de imunoglobulina monoclonal (MIDD) e, menos comumente, crioglobulinemia monoclonal, glomerulonefrite proliferativa com depósitos de imunoglobulina monoclonal, glomerulopatia C3 com gamopatia monoclonal e glomerulopatia imunotactoide. É necessária uma biópsia renal para estabelecer o diagnóstico. O tratamento desses distúrbios deve ser direcionado à eliminação da proliferação clonal de plasmócitos ou células B responsáveis pela produção da proteína monoclonal patogênica. Em geral, isso envolve a administração de agentes quimioterápicos.

Anormalidades eletrolíticas (por exemplo, hipofosfatemia, hipocalemia) em pacientes com tubulopatia proximal de cadeia leve devem ser tratadas com suplementação oral ou intravenosa, dependendo da gravidade da deficiência. Pacientes com evidência de acidose tubular renal devem receber terapia alcalina (por exemplo, bicarbonato de sódio, citrato de sódio, citrato de potássio) para corrigir sua acidose metabólica.

A experiência com transplante renal em mieloma múltiplo é limitada a relatos de casos e séries de casos, com menos de 50 pacientes relatados. Uma pequena série de quatro pacientes mostrou que o transplante renal era viável em pacientes que haviam alcançado pelo menos uma resposta parcial muito boa

com quimioterapia e transplante autólogo de células-tronco no momento do transplante renal. No entanto, sem o controle da produção excessiva da cadeia leve, os resultados não são favoráveis. O transplante renal é uma opção para pacientes altamente selecionados que foram submetidos a um transplante de células hematopoiéticas com sucesso e que obtiveram uma resposta hematológica completa rigorosa. O sucesso do transplante alogênico combinado de células-tronco e rim foi relatado em um pequeno número de pacientes<sup>1</sup>.

### **Tratamento de outras complicações**

Além de tratamento direto das células malignas e disfunções renais, a terapia também deve ser direcionada para as complicações, que incluem: anemia, hipercalcemia, hiperuricemia, infecções e lesões ósseas.

A anemia pode ser tratada com eritropoietina recombinante em pacientes cuja anemia não é aliviada adequadamente pela quimioterapia. Se a anemia produzir sintomas cardiovasculares ou sistêmicos significantes, podem ser realizadas transfusões de concentrados de hemácias. A troca plasmática é indicada se desenvolver hiperviscosidade. Nos pacientes com anemia dosar ferro sérico, transferrina e ferritina periodicamente a fim de monitorar as reservas de ferro e também de vitamina B12.

Tratar a hipercalcemia com hidratação vigorosa, bisfosfonatos (preferencialmente ácido zoledrônico) após a reidratação e, algumas vezes, calcitonina ou prednisona. Os pacientes devem evitar alimentos contendo cálcio, suplementos de cálcio e vitamina D.

A hiperuricemia pode ocorrer em alguns pacientes com alta carga tumoral e problemas metabólicos subjacentes. Indica-se alopurinol ou rasburicase para pacientes com

altos níveis séricos de ácido úrico ou grande volume tumoral e alto risco da síndrome de lise tumoral com o tratamento.

Os pacientes com MM apresentam maiores riscos de infecção em relação à população em geral. As infecções de corrente sanguínea em doenças hematológicas aumentam o risco de mortalidade precoce. A infecção é mais provável durante neutropenia induzida por quimioterapia. De acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) e da Rede Europeia de Mieloma (EMN), todos os pacientes devem receber profilaxia antibiótica nos primeiros 3 meses de terapia com sulfametoxazol-trimetoprim para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, especialmente pacientes que recebem lenalidomida e pomalidomida <sup>11</sup>.

Pacientes com MM têm risco aumentado de reativação do vírus varicela-zoster (VZV). A profilaxia antiviral (aciclovir ou valaciclovir) contra a reativação do herpes é recomendada em pacientes em terapia baseada em inibidores de proteassoma (bortezomibe, carfilzomibe ou ixazomibe) ou anticorpo monoclonal (daratumumabe, elotuzumabe).

Indica-se vacina pneumocócica e vacina contra influenza para evitar infecções. Não recomenda-se o uso de vacinas com microrganismos vivos para pacientes imunocomprometidos.

Lesões esqueléticas requerem medidas de suporte. A manutenção de cálcio e vitamina D em níveis adequados ajuda a preservar a densidade óssea. A maioria dos pacientes, especialmente aqueles com lesões líticas e osteoporose ou osteopenia generalizadas, deve também receber bisfosfonato (pamidronato ou ácido zoledrônico). Os bisfosfonatos são o tratamento padrão para doenças ósseas no mieloma múltiplo. Os bisfosfonatos reduzem as complicações esqueléticas, diminuem a

dor óssea e podem ter efeito antitumoral. Recomenda-se pamidronato de 90 mg em infusão de 2–4 h ou ácido zoledrônico 4 mg (em infusão de 15 min) a cada 3 a 4 semanas, com ajuste de dose a depender da função renal. O denosumabe, um anticorpo monoclonal, inibe o ativador do receptor do ligante kappa-B do fator nuclear (RANKL) e deve ser preferido em pacientes com insuficiência renal. O denosumabe demonstrou não ser inferior ao ácido zoledrônico. O denosumabe também é indicado para o tratamento da hipercalcemia resistente aos bifosfonatos. Tanto os bifosfonatos como o denosumabe podem causar, raramente, osteonecrose da mandíbula. Importante manter uma saúde bucal excelente para minimizar o risco dessa complicação <sup>11</sup>.

A radioterapia é o tratamento de escolha no plasmocitoma solitário. A radioterapia de baixa dose pode ser usada para dor óssea não controlada, compressão iminente da medula e fraturas patológicas. Doses analgésicas e paliativas de radioterapia podem aliviar a dor óssea. Contudo, a radioterapia pode causar toxicidade significativa e, como ela suprime a medula óssea, pode prejudicar a capacidade de o paciente receber doses citotóxicas de quimioterapia sistêmica <sup>11</sup>.

A cirurgia é indicada apenas para fratura de alto risco de ossos longos, fraturas por compressão da medula espinhal e coluna instável. A vertebroplastia e a cifoplastia com balão são eficazes na redução da dor das fraturas por compressão vertebral.

### Resposta ao tratamento

A resposta ao tratamento é indicada pela diminuição dos níveis de proteína M no sangue e na urina e pela diminuição dos níveis da cadeia leve livre existente no sangue, aumento dos eritrócitos e melhora da função renal em pacientes com insuficiência renal, e

normalização dos níveis de cálcio entre aqueles que apresentam níveis elevados. A dor óssea e a fadiga também devem diminuir.

O transplante autólogo de células-tronco pode ser considerado para pacientes com funções cardíaca, hepática, pulmonar e renal adequadas, em particular para aqueles em que a doença é estável ou responde após vários cursos de quimioterapia convencional.

### Prognóstico

Há uma grande variação na sobrevida do MM dependendo dos fatores do hospedeiro, carga tumoral (estágio), biologia (anormalidades citogenéticas) e resposta à terapia. A idade mediana para o diagnóstico de MM é de 69 anos, com a idade mediana de óbito por MM de 75 anos. A afecção está associada à morbidade significativa devido à destruição do órgão-alvo<sup>5,8</sup>.

A doença é progressiva e incurável, mas recentemente a sobrevida aumentou para mais de 5 anos como resultado de melhorias no tratamento. Sinais prognósticos desfavoráveis no diagnóstico são baixos níveis de albumina sérica, níveis mais altos de microglobulina beta-2 sérica e anomalias citogenéticas específicas nas células tumorais. Pacientes que inicialmente têm insuficiência renal também não evoluem bem, a menos que a função renal melhore com a terapia. Pacientes com disfunção renal significativa na apresentação tendem a ter resultados piores do que aqueles sem, apesar da terapia agressiva. A recuperação da função renal com terapia parece ter valor prognóstico. Em um estudo de pacientes com mieloma múltiplo e LRA, os pacientes com recuperação da função renal tiveram uma sobrevida média mais longa em comparação com pacientes que não recuperaram a função renal (28 versus 4 meses)<sup>1</sup>.

O principal sistema de estadiamento é o Sistema Internacional de Estadiamento (ISS), o qual é o preferido por ter melhor capacidade

de prognóstico. Vários estudos têm mostrado que o ISS tem valor prognóstico para todas as formas da terapia e mantém o prognóstico de sobrevida geral. O ISS original estratificou os pacientes em três categorias com base nos níveis de diagnóstico de  $\beta 2$  - microglobulina e albumina, que são marcadores substitutos da carga tumoral. Para criar uma medida mais robusta de prognóstico, o ISS foi revisado em 2015, adicionando medidas de risco genético, a presença de mutações t (4, 14) t (14, 16) e del (17p), aos elementos de carga tumoral encontrados no ISS junto com a adição de DHL como um marcador adicional substituto. O *Revised International Staging System* (RISS) combina elementos de carga tumoral (ISS) e biologia da doença (presença de anormalidades citogenéticas de alto risco ou nível elevado DHL para criar um índice prognóstico unificado que ajuda no tratamento clínico, bem como na comparação de dados de ensaios clínicos<sup>5-6,8</sup>.

Nas últimas décadas as taxas de sobrevivência melhoraram significativamente para a população em geral, provavelmente devido à disponibilidade de terapia eficaz começando com transplante autólogo de células-tronco (ASCT). As terapias modernas, notadamente, os medicamentos imunomoduladores (IMiDs) e inibidores de proteassoma (IPs), levaram os pacientes com MM a sobreviver por mais tempo, como foi observado com melhorias incrementais nas taxas de sobrevida de 5 e 10 anos. De fato, os pacientes que foram diagnosticados na última década tiveram quase o dobro do tempo médio de sobrevida<sup>5</sup>.

Uma área de incerteza e aparente controvérsia é se a população mais velha de pacientes com MM também se beneficiou das recentes melhorias na sobrevida. Uma possível explicação para a falta de benefício em

pacientes mais velhos é que a terapia com altas doses de ASCT só poderia beneficiar o grupo de idade mais jovem devido à inelegibilidade e toxicidade. No entanto, em outra análise, alguma melhora modesta na sobrevida foi observada em pacientes de 60-79 anos em comparação com pacientes mais jovens, mas sem melhora naqueles com  $\geq 80$  anos de idade<sup>5</sup>. Essas descobertas mais recentes de benefício aprimorado para pacientes com idade entre 60 e 80 anos após 2005 são consistentes com a maior disponibilidade de medicamentos novos e mais potentes para pacientes mais velhos não elegíveis para o transplante autólogo de células-tronco.

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, nota-se que o trabalho do nefrologista nos pacientes com mieloma múltiplo tem grande importância. Ademais, muitas vezes o diagnóstico é feito pelo próprio nefrologista, sendo a hipótese aventada pela presença de lesão renal aguda e, claro, as características clínicas e epidemiológicas relatadas nas páginas anteriores, visto que os clínicos gerais têm subdiagnosticado a doença. A incidência da afecção tem aumentado nos últimos anos devido ao aumento da sobrevida da população. O encaminhamento ao hemato-oncologista precisa ser tão logo seja diagnosticado, pois há tratamento que impacta em muito a sobrevida destes pacientes, após o surgimento do bortezomibe. O nefrologista, também, precisa acompanhar de perto estes doentes para manejo de tratamento conservador e da agudização da DRC. A terapia renal substitutiva, conforme mostrado na literatura, é aplicada a cerca de 12%, a minoria dos casos. Isto corrobora o fato de que se pode atuar diretamente no curso clínico da doença, reduzir a progressão da doença e oferecer qualidade de vida.

Vale ressaltar que apenas o nefrologista tem a *expertise* de raciocinar e atuar diretamente nas diferentes lesões renais que eventualmente podem vir a adquirir no curso do MM. Isto inclui a nefrite intersticial aguda (NIA), amiloidose AL, disfunção tubular do Fanconi, nefropatia do mieloma, microangiopatia trombótica e doença de depósito de imunoglobulinas (MIDD).

Portanto, a intenção deste trabalho é mostrar que a lesão renal no MM é um vasto campo de atuação do nefrologista, recheado de diagnósticos diferenciais e intersecção de outras doenças glomerulares de depósito, que vai muito além da hemodiálise. A doença é dinâmica, feita de agudizações e progressões que muitas vezes intrigam, e que merecem acurácia de diagnóstico para atuação rápida no manejo clínico adequado.

## REFERÊNCIAS

1. Leung N. Kidney disease in multiple myeloma and other monoclonal gammopathies: treatment and prognosis [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/>.
2. Alves MA, Moura LR, Pecoits Filho R, Santos DR, (Ed's). Tratado de nefrologia. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018.
3. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. J Am Soc Nephrol. 2006;17(9):2533-45.
4. Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, Royal V, Ronco P, Nasr SH, Fernand JP. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. Kidney Int. 2021;99(3):570-80.
5. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. Ann Intern Med. 2007;146(3):177-83.

6. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016;43(6):676–681.
7. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol.* 2016;35:418-23.
8. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs.* 2017;33(3):225–36.
9. Fraz MA, Warraich FH, Warraich SU, Tariq MJ, Warraich Z, Khan AY, et al. Special considerations for the treatment of multiple myeloma according to advanced age, comorbidities, frailty and organ dysfunction. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;137:18-26.
10. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1810-23.
11. Cathran DC, Sheridan AM, McGrath MM. Nephrology Self-Assessment Program (NEPHSAP). Primary and secondary glomerular diseases. *nephSAP.* 2020;19(2):
12. Qureshi A, Tariq MJ, Shah Z, Zar MA, Aslam S, Rafae A, et al. Evidence-based supportive care in multiple myeloma. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2020;10(4):313-17.
13. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med.* 2007;146(3):177-83.

## Brain tumor neurosurgery in the COVID-19 era

### Neurocirurgia de tumor cerebral na era COVID-19

José Marcus Rotta, Ana Lucia Mello de Carvalho, Eduardo de Freitas Bertolini, Ricardo Vieira Botelho, Marcus Vinicius Carneiro Torres de Paula, Bernardo Duarte Chamon Ribeiro, Daniel Lopes Emerenciano, Anselmo Alves Boa Sorte Junior, Matheus Fernandes de Oliveira.  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 is a current medical breakthrough. It has led to significant pressure on health systems worldwide, with care and structure being directed primarily to disease control. However, other pathologies did not cease to exist. In the specific case of brain tumors, we deal with a pathology with a high potential for life-threatening, even in benign cases. **Objective:** The objective of this study is to evaluate a sample of patients with brain tumors undergoing neurosurgical procedure during the pandemic period to determine the impact of COVID-19 pandemic on brain tumor surgery in a single Brazilian tertiary institution. **Methods:** We consecutively evaluated our patients prior and after COVID-19 pandemics during hospital stay. We included in analysis patients diagnosed and submitted to neurosurgical treatment of all primary and secondary brain neoplasms. Most cases are symptomatic brain metastases and gliomas. We excluded from analysis patients with asymptomatic or oligosymptomatic slow-growing and benign tumors (including meningiomas and schwannomas). **Results:** There was a decrease of 54% in total number of surgeries and 30% of brain tumor surgeries during COVID-19 pandemics. There was an increase of mortality rate between pre-COVID era and post-COVID era (4% versus 19%), however it was not statistically significant. **Discussion:** Neurooncological patients are facing a specially complex situation during COVID-19 pandemics. On one hand, they need to follow caution measures but on the other hand they need proper routine and emergency evaluation when necessary. They are more prone to complications in hospital or outward environments.

**Keywords:** COVID-19; public health; brain neoplasms; neuro-oncology.

#### RESUMO

**Introdução:** A COVID-19 é uma doença nova e levou a uma pressão significativa nos sistemas de saúde em todo o mundo, com atendimento e estrutura direcionados principalmente para o controle da doença. No entanto, outras patologias não deixaram de existir. No caso específico dos tumores cerebrais, tratamos de uma patologia com alto potencial de risco de vida, mesmo em casos benignos. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar uma amostra de pacientes com tumores cerebrais submetidos a procedimento neurocirúrgico durante o período pandêmico para determinar o impacto da pandemia de COVID-19 na cirurgia de tumor cerebral em uma única instituição terciária brasileira. **Métodos:** Avaliamos consecutivamente nossos pacientes antes e depois da pandemia de COVID-19 durante a internação hospitalar. Incluímos na análise, pacientes diagnosticados e submetidos a tratamento neurocirúrgico de todas as neoplasias cerebrais primárias e secundárias. A maioria dos casos são metástases cerebrais sintomáticas e gliomas. Excluímos da análise pacientes com tumores benignos e de crescimento lento assintomáticos ou oligossintomáticos (incluindo meningiomas e schwannomas). **Resultados:** Houve uma redução de 54% no número total de cirurgias e 30% nas cirurgias de tumor cerebral durante a pandemia de COVID-19. Houve aumento da taxa de mortalidade entre a era pré-COVID e a era pós-COVID (4% versus 19%), porém sem significância estatística. **Discussão:** Os pacientes neuro-oncológicos estão enfrentando uma situação especialmente complexa durante a pandemia de COVID-19. Por um lado, eles precisam seguir medidas de cautela, mas por outro lado, eles precisam de rotina adequada e avaliação de emergência quando necessário. Por serem mais vulneráveis, os equilíbrios entre medidas de cautela para o vírus e o tratamento da doença de base são igualmente importantes.

**Descritores:** COVID-19; saúde pública; neoplasias encefálicas; neuro-oncologia.

#### Correspondência:

Matheus Fernandes de Oliveira  
E-mail: mafernoliv@yahoo.com.br  
Data de submissão: 10/08/2022  
Data de aceite: 23/01/2023

#### Trabalho realizado:

Department of Neurosurgery - Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO.  
Address: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar - Vila Clementino  
- CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brazil.

## INTRODUCTION

In November 2019 a new pneumonia caught the attention of health services in the city of Wuhan, Hubei province in China. Subsequently, it was identified as a subtype of coronavirus, being called SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)<sup>1</sup>. The disease spread rapidly across all continents, being declared by the World Health Organization (WHO) as a pandemic in March 2020, showing itself to be highly infectious, with a high rate of complications<sup>2-5</sup>.

The magnitude of the outbreak, and the need for advanced respiratory support, has led to significant pressure on health systems worldwide<sup>4</sup>, with care and structure being directed primarily to disease control. Most countries have adopted social isolation measures to decrease social interaction and thus break the infection spreading. Although considered necessary, social isolation has brought several subsequent outcomes, such as economic impact, temporary stopping of education and outpatient medical care<sup>6-17</sup>. The impact of such stopping in health care is yet to be determined.

In Brazil, first confirmed COVID-19 case was in 26<sup>th</sup> February 2020, while first death was registered in 12<sup>th</sup> March 2020. The country reached its plateau phase in May-June 2020 and is facing an even worse second wave of infection while marching towards the mark of over 500 thousand deaths<sup>18-19</sup>.

However, other pathologies did not cease to exist. Cases like oncological diseases and serious cardiovascular diseases continued to affect the system, bringing two important challenges for the entire community involved in health care, from managers to frontline professionals: treating these patients in a standard way, further pressing on a system of health already affected by Covid-19 and during

treatment (hospitalization, surgery, outpatient, cancer treatment), exposing these patients to the risk of contracting COVID, increasing their risk morbidity.

In the specific case of brain tumors, we deal with a pathology with a high potential for life-threatening, even in benign cases. Gliomas and brain metastases may demand surgical treatment as soon as possible to control intracranial hypertension and allow proper treatment and survival<sup>20-36</sup>. Other tumors, even histologically benign, may demand prompt surgical treatment due to large size and/or associated focal neurological deficits. In addition, most patients have other comorbidities, use chemotherapy / immunosuppressive treatment, and are at high risk of complications in an eventual infection. In other words, patients harboring malignant intracranial tumors cannot wait for the quarantine and are of high risk.

## OBJECTIVE

The objective of this study is to evaluate a sample of patients with brain tumors undergoing neurosurgical procedure during the pandemic period to determine the impact of COVID-19 pandemic on brain tumor surgery in a single Brazilian tertiary institution.

## METHODS

We consecutively evaluated our patients in the period of three months prior to COVID-19 in Brazil (from January 2020 to March 2020) and 3 months after beginning of social isolation measures proposed (from April 2020 to June 2020) in a Brazilian tertiary hospital (Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO, de São Paulo). We also included a similar analysis of a period in 2019 to allow comparison to a baseline (April to

June 2019). Patients were users of the medical facility coming from emergency rooms or from Hospital wards. The project was approved by Ethics and Research Committee.

We included in analysis patients diagnosed and submitted to neurosurgical treatment of all primary and secondary brain neoplasms. Most cases are symptomatic brain metastases and gliomas. We excluded from analysis patients with asymptomatic or oligosymptomatic slow-growing and benign tumors (including meningiomas and schwannomas). During the pandemic quarantine, all non-malignant and slow-growing tumors which were asymptomatic or oligosymptomatic had their treatment postponed, unless if presenting with acute neurological deterioration.

Relevant medical data were analysed. All patients underwent clinical evaluation, obtaining medical history, comorbidities, physical examination, neuroimage and deaths. We did not focus on surgical strategies and outcomes. We performed a brief quantitative analysis of brain tumor neurosurgery before and after COVID-19. Additionally we used the data from a previous year (2019) as a baseline to allow comparison.

## STATISTICS

In this study, numerical data are presented as mean  $\pm$  standard deviation or median with range when appropriate. Categorical data are presented as percentages. When comparing groups the level of significance will be considered when  $p < 0.05$ .

## RESULTS

### Sample characterization

In 2019, from April to June there were 153 neurosurgical procedures, being 24 of

brain tumors. In 2020, from January to March this number decreased to 111 neurosurgical procedures, being 30 of brain tumors; from April to June we had a decrease to 70 surgeries and 21 of brain tumors. (Table 1 and Figure 1).

### April-June 2019

Among 24 operated patients there were 12 men and 12 women. Mean age was  $67.5 \pm 9$  years old. There were 12 pituitary adenomas, 4 glioblastomas and 8 metastases. There was one hospitalar death in the group (Table 1 and Figure 1).

### January-March 2020

Among 30 operated patients there were 12 men and 18 women. Mean age was  $56.7 \pm 11$  years old. No patient in this group presented COVID-19 during hospital stay. There were 3 pituitary adenomas, 17 gliomas, 5 metastases, 4 meningiomas and 1 lymphoma. There were 2 deaths in the group (6.6% of patients). No patients in this group had COVID-19 infection. (Table 1 and Figure 1).

### April-June 2020

Among 21 operated patients there were 9 men and 12 women. Mean age was  $64.6 \pm 5.5$  years old. There were 10 cases of gliomas, 3 meningiomas, 4 metastases, 2 vestibular schwannomas, 1 lymphoma and 1 hemangioblastoma. There were 4 deaths in the group (19% of patients) (Table 1 and Figure 1). Among deaths, 3 patients presented with COVID-19 infection, being 1 metastasis, 1 vestibular schwannoma and 1 glioblastoma.

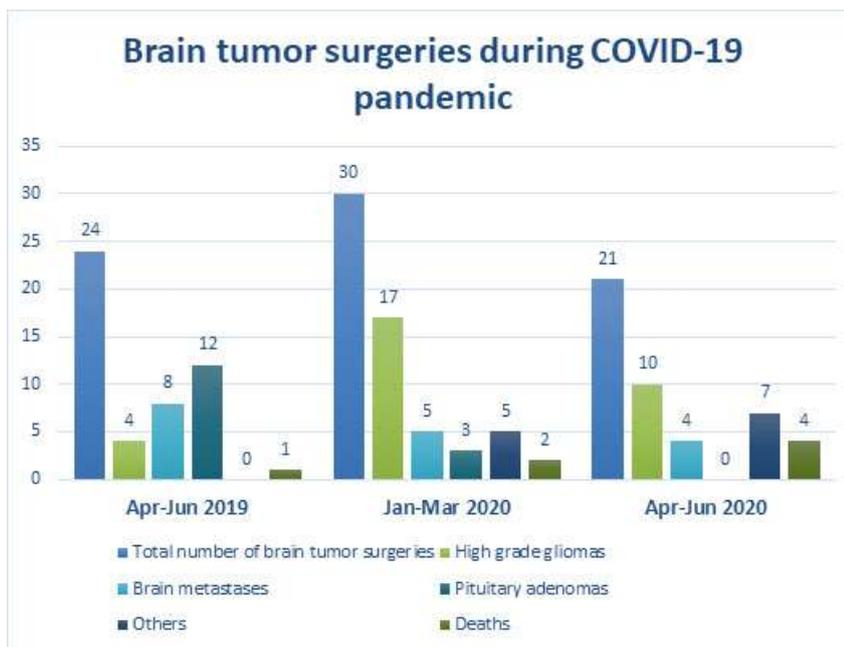
### Comparison

Comparing the three above periods, there was a decrease of 54% in total number of surgeries. The number of brain tumor surgeries has decreased 12.5% when comparing Apr-Jun 2019 period with Apr-Jun 2020 and also decreased 30% when comparing Jan-Mar period to Apr-Jun. Histology of operated tumors

had no significant change, being composed mainly by gliomas, metastasis or other tumors with neurological deterioration. However, during the ascendant phase of pandemic there were no transsphenoidal surgeries to treat pituitary adenomas. There was an increase of mortality rate between pre-COVID era and post-COVID era (4% versus 19%), however it was not statistically significant.

**Table 1** - Surgical data of patients operated due to brain tumors in three periods: April to June 2019, January to March 2020 and April to June 2020.

	Apr-Jun 2019	Jan-Mar 2020	Apr-Jun 2020
Total number of neurosurgeries	153	111	70
Total number of brain tumor surgeries	24	30	21
Brain metastases	8	5	4
Malignant gliomas	4	17	10
Pituitary adenomas	12	3	0
Others	0	5	7
Deaths (mortality in %)	1 (4%)	2 (6.6%)	4 (19%)



**Figure 1** - The Figure displays a stability of number of brain tumors but a higher mortality in brain tumor surgery during COVID 19 pandemics.

## DISCUSSION

COVID-19 pandemic is a complex situation demanding changes in individual and collective management of health system. In Brazil, first confirmed COVID-19 case was in 26<sup>th</sup> February 2020, while first death was registered in 12<sup>th</sup> March.

Nowadays the country is reaching the mark of 500 thousand deaths and is facing a second wave of infection while vaccine is implemented<sup>18-19</sup>. At the beginning of curve ascending phase, most states and cities adopted World Health Organization (WHO) recommendations, including social distancing and stopping of unessential services<sup>1-20</sup>. The only services kept working were

those related to transport, logistic, health care, pharmaceuticals and food supply. Major social and health system reaction included social distance to decrease infection rate and thus avoid supramaximal hospital overload<sup>1-20</sup>.

In healthcare institutions there was an immediate impact, ceasing elective surgeries and outpatient evaluations. Full hospital capacity was driven to receive COVID-19 patients. Although contingency plans tried to maintain main health assistance, adopted pandemic measures led to a large amount of patients hesitating and delaying to attend to hospital even in urgent situations. In Brazil, some institutions may have faced a decrease of up to 70% in their patient flow, including high risk patients such as cardiovascular and oncologic ones (unpublished data). The impact of current pandemic state on the occurrence of brain tumor surgery and health care support search is yet to be fully understood. In this study, we evaluated a consecutive sample of subjects in order to determine the impact of COVID-19 pandemic on brain tumor surgery.

Malignant brain neoplasms are life-threatening conditions which may course with acute and subacute symptoms such as headache, vomiting, focal neurological deficits and impaired consciousness<sup>10-15</sup>. Gliomas and brain metastases may demand surgical treatment as soon as possible to control intracranial hypertension and allow proper treatment and survival<sup>10-15</sup>. Additionally, these patients are especially fragile, immunosuppressed and prone for surgical/clinical complications, especially concerning to the risk of COVID-19 infection 25-36.

Several institutions reacted to COVID-19 performing special patient and treatment flows<sup>23-36</sup>. Modern health care systems had to change from a "patient-centered" care to a "community-centered" care perspective

<sup>27</sup>. Main points in most cases is to separate positive and negative patients according to pre-hospitalization polymerase chain reaction (PCR) results, focusing on massive testing. Then, other cautions were adopted in wards and surgical centers. There were new protocols for anesthesiology<sup>26</sup> and surgery, even in cases of endoscopic transnasal approach<sup>26,32</sup>. In some centers, surgery was postponed or substituted by radiosurgery when possible<sup>24</sup>. All these measures attenuated the impact of COVID-19 and improved results after being implemented. However, implications and impact of COVID-19 has still remained relevant<sup>27,33</sup>.

One of the points that should be highlighted is the marked reduction in the number of surgeries for pituitary tumors, performed via transphenoidal. The number of procedures dropped from 12 (April-June 2019) to no procedure between April-June 2020. Papers in Italy and China during the peak of the pandemic showed the increased risk of contagion in aerosol-generating procedures. Following these data, there has been strong recommendations to avoid the transphenoidal approach, due to the high risk of transmission<sup>26,32</sup>.

Our institution is a tertiary university hospital with approximately one thousand beds, being approximately 100 intensive care units (ICU) while the other are nursery units. It is the reference health institution for over 2 million people throughout São Paulo State, receiving patients from many cities. In this study, we evaluated consecutive samples of patients submitted to brain tumor surgery before and after COVID-19 pandemic.

There was a decrease in total number of surgeries and in number of brain surgeries. Most patients operated in our service come from the emergency service, which was kept working even during pandemics. Besides, it

seems that symptomatic patients due to large tumors or eloquent area locations continued to search for medical help despite pandemics. On the other hand, no elective surgeries of brain tumors were performed during this time. Additionally, there was an increase of mortality rate between pre-COVID era and post-COVID era (4% versus 19%), however it was not statistically significant.

COVID-19 infection impacted negatively in mortality of brain tumor patients. This was previously reported by other authors<sup>25-36</sup>.

Neurooncological patients demand frequent and routine evaluations and faced severe impairments in treatment quality, survival and oncological screening during pandemics. The most important matter in neurooncological patients management is to emphasize social isolation measures and caution with COVID-19 spread and allow proper routine and emergency evaluation when necessary. Especially defying is the hospital environment, which is necessary several times but may add dangerous risks to the patients.

## REFERENCES

1. Flemming S, Hankir M, Ernestus RI, Seyfried F, Germer CT, Meybohm P, et al. Surgery in times of COVID-19-recommendations for hospital and patient management. *Langenbecks Arch Surg.* 2020;405(3):359-64.
2. Wilson MP, Jack AS. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in neurology and neurosurgery: a scoping review of the early literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;193:105866.
3. Gupta P, Muthukumar N, Rajshekhar V, Tripathi M, Thomas S, Gupta SK, et al. Neurosurgery and Neurology Practices during the Novel COVID-19 Pandemic: a Consensus Statement from India. *Neurol India.* 2020;68(2):246-54.
4. Alhaj AK, Al-Saadi T, Mohammad F, Alabri S. Neurosurgery Residents' Perspective on COVID-19: Knowledge, Readiness, and Impact of this Pandemic. *World Neurosurg.* 2020;139:e848-e858.
5. Jean WC, Ironside NT, Sack KD, Felbaum DR, Syed HR. The impact of COVID-19 on neurosurgeons and the strategy for triaging non-emergent operations: a global neurosurgery study. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(6):1229-40.
6. Venkataram T, Goyal N, Dash C, Chandra PP, Chaturvedi J, Raheja A, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Neurosurgical Practice in India: Results of an Anonymized National Survey. *Neurol India.* 2020;68(3):595-602.
7. Kessler RA, Zimering J, Gilligan J, Rothrock R, McNeill I, Shrivastava RK, et al. Neurosurgical management of brain and spine tumors in the COVID-19 era: an institutional experience from the epicenter of the pandemic. *J Neurooncol.* 2020;148(2):211-19.
8. Zoia C, Bongetta D, Veiceschi P, Cenzato M, Di Meco F, Locatelli D, et al. Neurosurgery during the COVID-19 pandemic: update from Lombardy, northern Italy. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(6):1221-22.
9. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg.* 2020;140:49-53.
10. Germanò A, Raffa G, Angileri FF, Cardali SM, Tomasello F. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Neurosurgery: Literature and Neurosurgical Societies Recommendations Update. *World Neurosurg.* 2020;139:e812-e817.
11. Khalafallah AM, Jimenez AE, Lee RP, Weingart JD, Theodore N, Cohen AR, et al. Impact of COVID-19 on an Academic Neurosurgery

- Department: The Johns Hopkins Experience. *World Neurosurg.* 2020;139:e877-e884.
12. Amin-Hanjani S, Bambakidis NC, Barker FG, Carter BS, Cockroft KM, Du R, et al. Editorial. COVID-19 and neurosurgical practice: an interim report. *J Neurosurg.* 2020;1-2.
  13. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. *J Clin Neurosci.* 2020;77:8-12.
  14. Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: a neurological perspective. *J Clin Neurosci.* 2020;77:13-16.
  15. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci.* 2020;41(7):1667-71.
  16. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): a review. *Front Neurol.* 2020;11:518.
  17. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton E, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-83.
  18. Munhoz RP, Pedroso JL, Nascimento FA, Almeida SM, Bersoltini OG, Cardoso FE, Teive HA. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(5):290-300.
  19. Bastos LS, Niquini RP, Lana RM, Villela DA, Cruz OG, Coelho FC, et al. COVID-19 and hospitalizations for SARI in Brazil: a comparison up to the 12th epidemiological week of 2020. *Cad Saude Publica.* 2020;36(4):e00070120.
  20. Marson FA, Ortega MM. COVID-19 in Brazil. *Pulmonology.* 2020;26(4):241-44.
  21. Voisin MR, Oliver K, Farrimond S, Chee T, Arzbaeher J, Kruchko C, et al. Brain tumors and COVID-19: the patient and caregiver experience. *Neurooncol Adv.* 2020;2(1):vdaa104.
  22. Van der Meulen M, Kleineberg NN, Schreiber DR, García-Azorin D, Di Lorenzo F. COVID-19 and neurological training in Europe: from early challenges to future perspectives. *Neurol Sci.* 2020;41(12):3377-79.
  23. Price SJ, Joannides A, Plaha P, Afshari FT, Albanese E, Barua NU, et al. Impact of COVID-19 pandemic on surgical neuro-oncology multidisciplinary team decision making: a national survey (COVID-CNSMDT Study). *BMJ Open.* 2020;10(8):e040898.
  24. Crisà FM, Leocata F, Arienti VM, Picano M, Berta L, Mainardi HS, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Treatment of Brain Metastases during the COVID-19 Outbreak. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2020;98(5):319-23.
  25. Pressman E, Noureldine MH, Kumar JI, Krafft PR, Mantei B, Greenberg MS, et al. The return back to typical practice from the “Battle Plan” of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a comparative study. *World Neurosurg.* 2020;142:e481-e486.
  26. Santos CD, Lima Filho LM, Santos CA, Neill JS, Vale HF, Kurnutala LN. Pituitary tumor resection in a patient with SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. A case report and suggested airway management guidelines. *Braz J Anesthesiol.* 2020;70(2):165-70.
  27. Giorgia S, Paola G, Antonio S. Letter to editor: the burden of covid-19 in neuro-oncological patients. *J Neurooncol.* 2020;148(2):399-400.
  28. Weller M, Preusser M. How we treat patients with brain tumour during the COVID-19 pandemic. *ESMO Open.* 2020;4(Suppl 2):e000789.
  29. Jones D, Neal RD, Duffy SR, Scott SE, Whitaker KL, Brain K. Impact of the COVID-19 pandemic on the symptomatic diagnosis of cancer: the view from primary care. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):748-50.
  30. Zacharia BE, Eichberg DG, Ivan ME, Hanft S, Boockvar JA, Isildak H, et al. Let-

- ter: Surgical Management of Brain Tumor Patients in the COVID-19 Era. *Neurosurgery*. 2020;87(2):E197-E200.
31. Ramakrishna R, Zadeh G, Sheehan JP, Aghi MK. Inpatient and outpatient case prioritization for patients with neuro-oncologic disease amid the COVID-19 pandemic: general guidance for neuro-oncology practitioners from the AANS/CNS Tumor Section and Society for Neuro-Oncology. *J Neurooncol*. 2020;147(3):525-29.
32. Mitchell RA, King JA, Goldschlager T, Wang YY. Impact of COVID-19 on pituitary surgery. *ANZ J Surg*. 2020;90(6):963-64.
33. Aaroe AE, Majd N, Weathers SP, Groot JF. Potential neurologic and oncologic implications of the novel coronavirus. *Neuro Oncol*. 2020;22(7):1050-51.
34. Perin A, Servadei F, DiMeco F. May we deliver neuro-oncology in difficult times (e.g. COVID-19)? *J Neurooncol*. 2020;148(1):203-05.
35. Hu YJ, Zhang JM, Chen ZP. Experiences of practicing surgical neuro-oncology during the COVID-19 pandemic. *J Neurooncol*. 2020;148(1):199-200.
36. Mohile NA, Blakeley JO, Gatson NT, Hottinger AF, Lassman AB, Ney DE, et al. Urgent Considerations for the Neuro-oncologic Treatment of Patients with Gliomas During the COVID-19 Pandemic. *Neuro Oncol*. 2020;22(7):912-17.

## O impacto da pandemia de COVID-19 em pacientes com labirintopatias

### *The impact of the COVID-19 pandemic on patients with labyrinthopathies*

Raquel Pinto Coelho Souza Dias, Raphael Santana Spirandelli, Gabriel de Souza Mares, Caroline Hirayama, Letícia Boari  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

**Objetivo:** Determinar a prevalência de piora da tontura em pacientes com disfunção vestibular periférica durante o período de pandemia Covid-19, e fazer correlação com possíveis fatores determinantes. **Métodos:** Estudo observacional transversal com 145 pacientes em seguimento no ambulatório de labirintopatia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" em São Paulo, com diagnóstico de migrânea vestibular, Doença de Ménière, vertigem posicional paroxística benigna ou labirintopatia metabólica, no período de agosto de 2020 a fevereiro de 2021. Foi realizado um questionário online sobre os sintomas de tontura, comorbidades e hábitos durante a pandemia, e a Escala de Beck para avaliação de ansiedade. Foram divididos em dois grupos: os que apresentaram e os que não apresentaram piora da tontura. Os grupos foram comparados avaliando as vestibulopatias e os fatores de risco: idade, comorbidades, nível de ansiedade, mudança de hábitos alimentares, atividade física e exposição a eletrônicos. **Resultados:** A prevalência de piora da tontura na amostra (145) foi de 57,24%, sendo mais frequente entre 41 a 60 anos (59,72%) e nas mulheres (60%). Os pacientes com migrânea vestibular foram os que mais pioraram ( $p=0,0309$ ). Houve relação entre ansiedade e piora da tontura ( $p<0,01$ ), em todos os casos diagnosticados. Ansiedade em nível moderado a grave foi identificada em 49% da amostra, sendo a maior parte em migrânea vestibular. Idade, sexo, comorbidades, atividade física, exposição a telas e hábitos alimentares não apresentaram relação significativa. **Conclusão:** A pandemia teve um impacto negativo em pacientes com labirintopatias, com alta prevalência do agravamento dos sintomas, sendo os principais fatores de risco a ansiedade e o diagnóstico de migrânea vestibular.

**Descritores:** Tontura; COVID-19; pandemias; quarentena; ansiedade.

#### ABSTRACT

**Objective:** To determine the prevalence of worsening dizziness in patients with vestibular dysfunction during the Covid-19 pandemic period, correlating with determining factors. **Methods:** Cross-sectional observational study in 145 patients being followed up at Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" em São Paulo, diagnosed with vestibular migraine, Menière's disease, benign paroxysmal positional vertigo or metabolic labyrinth, from August 2020 to February 2021. An online questionnaire was carried out on dizziness symptoms, comorbidities and habits during the pandemic, and the Beck Scale for anxiety assessment. They were divided into two groups: those who presented and those who did not experience worsening of dizziness. The groups were compared evaluating vestibular disorders and risk factors: age, comorbidities, anxiety level, change in eating habits, physical activity and exposure to electronic devices. **Results:** The prevalence of worsening dizziness in the sample (145) was 57.24%, being more frequent between 41 and 60 years old (59.72%) and in women (60%). Patients with vestibular migraine worsened the most ( $p=0.0309$ ). There was a relationship between anxiety and worsening of dizziness ( $p<0.01$ ) in all diagnoses. Anxiety at a moderate to severe level was identified in 49% of the sample, most of them in vestibular migraine. Age, sex, comorbidities, physical activity, exposure to screens and eating habits did not show a significant association. **Conclusion:** The pandemic had a negative impact on patients with labyrinth diseases, with a high prevalence of worsening symptoms, the main risk factors being anxiety and the diagnosis of vestibular migraine.

**Keywords:** Dizziness; COVID-19; pandemics; quarantine; anxiety.

#### Correspondência:

Raquel Pinto Coelho Souza Dias  
E-mail: raquelsouzadias@hotmail.com  
Data de submissão: 03/12/2022  
Data de aceite: 28/12/2022

#### Trabalho realizado:

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 3º andar - Vila Clementino  
- CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A COVID-19 atingiu escala pandêmica em todo o mundo, declarada em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) <sup>1</sup>. Os impactos da pandemia ocorreram sobre todos, independentemente de ter ou não contraído o vírus. O efeito no trabalho e nas relações interpessoais, com grandes repercussões psicológicas, também tem sido um ponto importante, pelo alto grau de estresse, insegurança e incertezas. Além disso, houve uma grande mudança no estilo de vida das pessoas a partir de então, incluindo alterações alimentares, atividades físicas e exposição a eletrônicos. Outro aspecto a ser considerado é quanto à dificuldade de os pacientes manterem o acompanhamento médico durante a pandemia, recorrendo ao atendimento em extrema necessidade.

A relação entre tontura e distúrbios mentais já foi estabelecida em diversos trabalhos. Godemann et. al. relataram que a ansiedade, pensamentos catastróficos e traços de personalidade de dependência são responsáveis por persistência do sintoma crônico de vertigem/tontura após neurite vestibular. O estresse pode ser um mediador relevante na gravidade dos sintomas de vertigem, uma vez que o sofrimento psicológico relacionado à ansiedade, depressão e somatização são frequentemente associados a sintomas vertiginosos, ou agudização de uma condição otoneurológica já conhecida <sup>2-3</sup>.

Da mesma forma, estudos mostram a relação entre tontura, hábitos alimentares e atividade física. A ingestão de açúcares, cafeína e bebidas alcoólicas desencadeiam ou agravam os sintomas. Por outro lado, as atividades físicas regulares auxiliam na compensação vestibular <sup>4-5</sup>.

## OBJETIVO

O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de piora da tontura em pacientes com disfunção vestibular periférica durante o período de pandemia Covid-19 e associar possíveis fatores determinantes.

## MÉTODO

Realizou-se um estudo observacional transversal com pacientes em seguimento no ambulatório de labirintopatias do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” – HSPE-FMO, em São Paulo com diagnóstico de vestibulopatia periférica no período de agosto a novembro de 2020. O projeto foi realizado após aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa, protocolo de pesquisa nº 4.505.340.

Foram revisados os prontuários dos pacientes cadastrados no ambulatório e selecionados os que preenchiam os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico confirmado segundo critérios da *Bárány Society* de Migração Vestibular (MV) 2012; doença de Ménière (DM) 2015; vertigem posicional paroxística benigna (VPPB) 2015 com mínimo de 3 recorrências; ou labirintopatias relacionadas a distúrbios metabólicos; indivíduos  $\geq 18$  anos; ambos os sexos; mínimo de 4 consultas de acompanhamento médico no ambulatório de labirintopatias do HSPE e acesso telefônico. Foram excluídos pacientes que tiveram COVID, analfabetos, com alteração cognitiva ou sem acesso à aplicação do questionário online.

Assim, foram considerados 213 pacientes para os quais foi enviado um questionário online, previamente elaborado para essa finalidade, sobre os sintomas de tontura, comorbidades e hábitos durante a pandemia, e a Escala de Beck para avaliação

de ansiedade (anexo 1). Por esta escala os pacientes foram classificados em: não ansiosos; ansiedade leve, moderada e grave. Dos 213 casos, 68 foram excluídos por não aceitarem participar do estudo ou não responderem o questionário. A amostra final do estudo foi de 145 pacientes, que concordaram com o termo de consentimento.

A amostra foi dividida, posteriormente, em dois grupos baseados nas respostas. GRUPO 1: pacientes que apresentaram piora da tontura.

GRUPO 2: pacientes com quadro inalterado ou que apresentaram melhora.

Para considerar como pertencente ao grupo 1, além da percepção subjetiva de piora da tontura, os pacientes referiram a necessidade de iniciar ou aumentar o uso de medicação para tontura em casa, ou tiveram necessidade de comparecer ao pronto socorro. Assim, grupo 1 e grupo 2 foram formados por 83 e 62 indivíduos respectivamente.

A partir dessa divisão, dois grupos foram comparados, com vistas a correlacionar os seguintes fatores de risco para piora da tontura: idade, comorbidades, nível de ansiedade, mudança de hábitos alimentares (aumento da ingestão de café e açúcar) e atividade física, exposição a telas ou eletrônicos. Além disso, analisou-se maior ocorrência da piora em relação aos diferentes diagnósticos de vestibulopatias.

Os dados coletados foram organizados e apresentados através de tabelas e de gráfico de barras, obtendo-se as frequências absoluta e percentual. A diferença entre os grupos em relação às variáveis foi analisada pelo teste de independência de qui-quadrado, ao nível nominal de 5% de significância e, nos casos em que as frequências absolutas das tabelas

de contingências foram menores do que 5, utilizou-se o teste exato de Fisher. Além disso, foram construídos intervalos de confiança para diferença entre duas proporções com 95% de confiança, para identificar as diferenças detectadas pelos testes de independência <sup>6</sup>.

A análise estatística foi realizada no software R® (R CORE TEAM, 2021) <sup>7</sup>.

## RESULTADOS

### Amostra

A amostra contou com 145 pacientes sendo a maioria do sexo feminino (86,2%). A faixa etária variou de 18 a 86 anos e foi predominantemente de adultos, 41 a 60 anos (49,6%), seguida de idosos (40,6%), com idade média de 57,3 anos.

Em relação aos diagnósticos de vestibulopatias, a amostra foi composta da seguinte forma: 48,15% de migrânea vestibular, 27,73% vertigem posicional paroxística benigna, 16,92% doença de Ménière e 7,21% de labirintopatia relacionada ao distúrbio do metabolismo.

A partir das informações obtidas no questionário, chegou-se aos seguintes resultados, a prevalência da piora do quadro de tontura foi de 57,24% (n=145), maior na idade entre 41 a 60 anos (59,72%) e no sexo feminino (60%). Dos 145 indivíduos, 58% (84) referiram que não mudaram seus hábitos alimentares na pandemia, especificamente quanto ao aumento da ingestão de café e açúcares. Quanto às comorbidades, apresentavam uma ou mais doenças associadas 60,7% (88), sendo mais frequente a hipertensão arterial sistêmica (42%), seguida de dislipidemia (28%), hipotireoidismo (17%) e *diabetes mellitus* (15%). Foi questionado o aumento do

uso de eletrônicos, dentre eles celular, televisão e computador. A maioria (73,8%) apresentou aumento de exposição por dia. Quanto à prática de atividade física, 58% (85) da amostra referia ser sedentária, sendo que 47 pacientes pararam a atividade física devido à pandemia. Por fim, segundo a pontuação da Escala de Beck, 80% da amostra foi considerada ansiosa, em níveis leve (30,3%), moderado (22,1%) ou grave (27,3%) (Tabela 1)

**Tabela 1** - Demonstrativo descritivo numérico e percentual das variáveis na amostra.

Variáveis	N	%
<b>Mudanças Alimentares</b>		
Sim	61	42,06
Não	84	57,93
<b>Comorbidades</b>		
Nenhuma	57	39,3
Apenas uma	45	31
Duas ou mais	43	29
<b>Exposição a telas/ eletrônicos</b>		
Aumentou	107	73,8
Não aumentou	38	26,2
<b>Atividade física</b>		
Não sedentários	60	41
Sedentários	85	59
<b>Escala de Beck</b>		
Não ansioso	29	20
Ansiedade leve	44	30,3
Ansiedade Moderada	32	22,1
Ansiedade grave	40	27,6
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>100%</b>

### Divisão dos Grupos

A amostra foi dividida em GRUPO 1 (piora da tontura) e GRUPO 2 (não piora), compostos por 83 e 62 indivíduos respectivamente. A tabela 2 representa a análise estatística das variáveis: sexo, idade, número de comorbidades, diagnóstico e escala de Beck, estudadas nos grupos.

Houve diferença significativa entre os grupos ( $p=0,0442$ ) em relação ao diagnóstico. Verificou-se que em indivíduos com migrânea vestibular (MV), a piora dos sintomas foi 2,5 vezes maior se comparado aos que não pioraram ( $p=0,0309$ ).

**Tabela 2** - Intervalo de confiança para diferença entre duas proporções e os valores-p, de acordo com a piora ou não dos sintomas, em se tratando das variáveis analisadas.

Variáveis	GRUPO 1	GRUPO 2	IC (p; 95%)	Valor-p
	n (%)	n (%)		
<b>Gênero</b>				
Feminino	75 (90,63)	50 (80,64)	3,40; 22,83	0,1512 ns
Masculino	8 (9,64)	12 (19,36)	3,40; 22,83	0,1512 ns
Total	83 (100,00)	62 (100,00)		
<b>Valor-p</b>	<b>0,1512 ns</b>			
<b>Faixa etária</b>				
18 a 40 anos	8 (9,64)	6 (9,68)	9,72; 9,80	1,0000 ns
41 a 60 anos	43 (51,81)	29 (46,77)	12,80; 22,87	0,6659 ns
> 60 anos	32 (38,55)	27 (43,55)	12,60; 22,59	0,6637 ns
Total	83 (100,00)	62 (100,00)		
<b>Valor-p</b>	<b>0,8193 ns</b>			
<b>Diagnóstico</b>				
Ménière	14 (16,87)	19 (30,64)	1,65; 29,21	0,0788 ns
Migrânea	40 (48,19)	18 (29,03)	2,16; 36,16	0,0309*
VPPB	23 (27,71)	16 (25,81)	14,04; 17,85	0,9469 ns
Metabólica	6 (7,23)	9 (14,52)	4,51; 19,08	0,2502 ns
Total	83 (100,00)	62 (100,00)		
<b>Valor-p</b>	<b>0,0442*</b>			
<b>Escala de Beck</b>				
Não ansioso	7 (8,43)	22 (35,48)	12,31; 41,78	0,0001**
Leve	20 (24,09)	24 (38,71)	2,01; 31,24	0,0871 ns
Moderada	24 (28,92)	8 (12,90)	1,77; 30,26	0,0359*
Grave	32 (38,55)	8 (12,90)	10,85; 40,45	0,0012**
Total	83 (100,00)	62 (100,00)		
<b>Valor-p</b>	<b>&lt;0,01**</b>			
<b>Comorbidade</b>				
Nenhuma	34 (40,96)	23 (37,09)	13,56; 21,29	0,7643 ns
Apenas uma	21 (25,30)	24 (38,71)	2,31; 30,13	0,1223 ns
Duas ou mais	28 (33,73)	15 (24,19)	6,60; 25,68	0,2888 ns
Total	83 (100)	62 (100)		
<b>Valor-p</b>	<b>0,1939 ns</b>			

\*\*Significativo ao nível nominal de 1% de significância, ( $p < 0,01$ ).

\*Significativo ao nível nominal de 5% de significância, ( $p < 0,05$ ).

<sup>ns</sup> Não significativo ao nível nominal de 5% de significância, ( $p > 0,05$ ).

Observou-se também, significância estatística para a relação entre a escala de Beck e a piora da tontura ( $p < 0,01$ ). Para os não ansiosos, a ocorrência de piora foi 4 vezes menor. Em nível de ansiedade moderada, verificou-se que a quantidade de pacientes que relataram piora foi 2 vezes maior do que entre os demais e, no grave, 3 vezes maior. Não foi observada

relação estatisticamente significativa entre a piora dos sintomas e o gênero, a idade e número de comorbidades.

Na Tabela 3 demonstra-se as variáveis de mudança de hábitos ao longo do período estudado quanto à alimentação, à exposição a eletrônicos e à atividade física. Cerca de 58% da amostra manteve seus hábitos alimentares

semelhantes ao período anterior a pandemia, e não houve diferença expressiva entre os Grupos 1 e 2. Para exposição a telas/eletrônicos, verificou-se um aumento global de 73% em todos os pacientes, sem relação em números absolutos com a piora da tontura. Durante o período estudado, 58,6% (85) da amostra não estava realizando atividade física. Quando se comparou os dois grupos, notou-se que dentre os sedentários, 63,5% se enquadraram no Grupo 1, apesar de não ser estatisticamente significativa.

**Tabela 3** - Intervalo de confiança para diferença entre duas proporções e os valores-p, de acordo com a piora ou não dos sintomas, em se tratando das variáveis analisadas.

Variáveis	GRUPO 1	GRUPO 2	IC (p; 95%)	Valor-p
	n (%)	n (%)		
<b>Mudança de hábitos alimentares</b>				
Sim – café/açúcar	40 (48,19)	21 (33,87)	3,03; 31,68	0,1192 ns
Não	43 (51,81)	41 (66,13)	3,03; 31,68	0,1192 ns
Total	83 (100,00)	62 (100,00)		
<b>Valor-p</b>	0,1192 ns			
<b>Atividade física</b>				
Não sedentários	29 (34,94)	31 (50,00)	2,47; 32,60	0,0987 ns
Sedentários	54 (65,06)	31 (50,00)	2,47; 32,60	0,0987 ns
Total	83 (100,00)	62 (100,00)		
<b>Valor-p</b>	0,0987 ns			
<b>Exposição a telas/eletrônicos</b>				
Aumentou	60 (72,29)	47 (75,81)	12,26; 19,29	
Não aumentou	23 (27,71)	15 (24,19)	12,26; 19,29	0,7752 ns
Total	83 (100,00)	62 (100,00)		
<b>Valor-p</b>	0,7752 ns			

<sup>ns</sup> - Não significativo ao nível nominal de 5% de significância, (p>0,05).

## LABIRINTOPATIAS E VARIÁVEIS

Foi realizada uma análise para correlacionar os diagnósticos de labirintopatias com as variáveis: atividade física, mudança de hábitos, exposição a telas e nível de ansiedade (Escala de Beck).

Sobre atividade física, as labirintopatias que mais apresentaram relação foram VPPB (n=39) e MV (n=58), sendo a proporção de sedentários pertencentes ao grupo 1, 69% e 67% respectivamente, porém sem significância estatística.

Para a exposição a eletrônicos, evidenciou-se um aumento em todas as vestibulopatias, sendo esta alteração mais expressiva na migrânea vestibular. Apesar da não significância estatística, observou-se que no grupo de MV (58), 75% (44) dos pacientes aumentaram a exposição a telas, e destes, 70% (31) pertencem ao grupo 1.

Em relação aos hábitos alimentares, levando em consideração o aumento da ingestão de açúcar/doces e café, observou-se maior

relevância para MV. Dos 58 pacientes com MV, 55% (32) apresentaram mudança nos hábitos, e destes, 75% (24) pertencem ao Grupo 1. No entanto, sem significância estatística na comparação entre os grupos 1 e 2. Para os outros diagnósticos não se observou associação.

Quando se comparou a escala de Beck com os diagnósticos de labirintopatias (Tabela 4), notou-se que entre os pacientes com MV (n=58), 68,9% foram classificados com ansiedade moderada a grave, e, destes, 75% se enquadravam no grupo 1. Para DM (n=33) e VPPB (n=39), os níveis de ansiedade moderada a grave foram menores, sendo 30% e 39%, respectivamente. Entretanto, a piora também foi prevalente nestes grupos, cerca de 8 vezes maior em ambos, apesar da significância estatística apenas para DM ( $p= 0,0285$ ). Na VPPB, a ausência de ansiedade ou apenas em nível leve foi considerado um fator de proteção significativa, sendo a não piora de tontura 5 vezes maior neste grupo ( $p= 0,0179$ ).

**Tabela 4** - Intervalo de confiança para diferença entre duas proporções e os valores-p, de acordo com a piora ou não dos sintomas, em se tratando das variáveis analisadas (diagnóstico e Escala de Beck).

Variáveis	GRUPO 1	GRUPO 2	IC (p; 95%)	Valor-p
	n (%)	n (%)		
<b>MV/Escala de Beck</b>				
Não ansioso	1 (2,50)	1 (5,56)	11,63; 17,75	1,0000 ns
Leve	9 (22,50)	7 (38,89)	13,61; 46,39	0,3298 ns
Moderado	11 (27,50)	3 (16,67)	15,28; 36,95	0,5752 ns
Grave	19 (47,50)	7 (38,89)	22,74; 39,96	0,7454 ns
Total	40 (100,00)	18 (100,00)		
<b>Valor-p</b>	<b>0,4448 ns</b>			
<b>DM/Escala de Beck</b>				
Não ansioso	3 (21,43)	10 (52,63)	6,08; 68,49	0,1463 ns
Leve	3 (21,43)	7 (36,84)	21,32; 52,15	0,5694 ns
Moderado	2 (14,29)	1 (5,26)	18,08; 36,12	0,7807 ns
<b>Grave</b>	<b>6 (42,86)</b>	<b>1 (5,26)</b>	<b>3,59; 71,60</b>	<b>0,0292*</b>
Total	14 (100,00)	19 (100,00)		
<b>Valor-p</b>	<b>0,0285*</b>			
<b>VPPB/Escala de Beck</b>				
<b>Não ansioso</b>	<b>2 (8,69)</b>	<b>7 (43,75)</b>	<b>2,86; 67,25</b>	<b>0,0330*</b>
Leve	7 (30,43)	6 (37,50)	28,50; 42,63	0,9084 ns
Moderado	8 (34,78)	3 (18,75)	16,55; 48,62	0,4637 ns
Grave	6 (26,09)	0 (0,00)	2,84; 49,83	0,0767 ns
Total	23 (100,00)	16 (100,00)		
<b>Valor-p</b>	<b>0,0179*</b>			
<b>Metabólica/ Escala de Beck</b>				
Não ansioso	1 (16,67)	4 (44,44)	30,19; 85,75	0,5762 ns
Leve	1 (16,67)	4 (44,44)	30,19; 85,75	0,5762 ns
Moderado	3 (50,00)	1 (11,11)	19,97; 97,74	0,2834 ns
Grave	1 (16,67)	0 (0,00)	27,04; 60,37	0,8327 ns
Total	6 (100,00)	9 (100,00)		
<b>Valor-p</b>	<b>0,2408 ns</b>			

<sup>ns</sup> - Não significativo ao nível nominal de 5% de significância, ( $p>0,05$ ).

\*Significativo ao nível nominal de 5% de significância, ( $p<0,05$ ).

## DISCUSSÃO

A tontura é um sintoma inespecífico e subjetivo. Ao pesquisar na literatura sobre a prevalência de tontura ou piora da mesma em cenário pandêmico, na população geral ou com labirintopatias prévias, os dados são escassos. Em nosso estudo, a prevalência da piora do quadro vertiginoso encontrada foi de 57,24%, sendo mais frequente na idade entre 41 e 60 anos (59,72%) e no sexo feminino (60%). Bittar et. al.<sup>8</sup> realizaram um estudo na cidade de São Paulo avaliando a prevalência da tontura na população geral, e demonstraram que os mais acometidos eram mulheres nessa mesma faixa etária, coincidentes com este estudo.

Os indivíduos em quarentena podem desenvolver várias desordens mentais, o que já foi observado em outras ocasiões como a atual pandemia. Uma revisão de 24 estudos examinou o impacto no quadro psicológico da quarentena em 10 países durante surtos de doenças infecciosas, como o surto de ebola de 2014; e em 2003, com a epidemia de síndrome respiratória aguda grave. Os sintomas incluíram estresse, depressão, insônia, ansiedade, medo, irritabilidade, dentre outros, o que demonstra como o estado pandêmico afeta a população envolvida<sup>9</sup>.

A pandemia pode originar sintomas e distúrbios psiquiátricos, além de depressão, insônia, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático. Uma pesquisa realizada na China de forma online, com uso da Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21), nos primeiros dois meses de 2020, incluiu 1210 indivíduos e observou que 53,8% classificaram o impacto psicológico da pandemia de COVID-19 como moderado a grave. A ansiedade de moderada a grave era presente em 29% dos pacientes, e a depressão em 9%. Em outra pesquisa realizada pela Associação Americana de Psiquiatria, também online, em março

de 2020, com uma amostra de mais de 1000 pessoas, 36% dos americanos referiram que a nova pandemia estava tendo um sério impacto em sua saúde mental. Ambas as pesquisas foram realizadas com a população geral. No presente estudo, apesar de outro método de avaliação (Escala de Beck), demonstrou-se um nível de ansiedade maior que o evidenciado na literatura, de 49% em nível moderado a grave. Essa diferença pode ter relação com o fato de a amostra ser exclusivamente composta de pacientes com labirintopatias, o que chama atenção para uma possível susceptibilidade desta população nesse cenário<sup>10-12</sup>.

Deste modo, os impactos emocionais gerados pela pandemia são capazes de afetar diretamente os pacientes com diagnósticos de labirintopatias já estabelecidos. Observou-se que conforme acentuava o grau de ansiedade, mais frequente era a piora da tontura, em todos os grupos de doença vestibular periférica. Eckhardt-Hennet. al. verificaram a relação de distúrbios psiquiátricos e labirintopatias em 68 pacientes, sendo 20 com VPPB, 18 com neurite vestibular, 17 com doença de Ménière e 27 com migrânea vestibular em comparação a um grupo controle de 30 pessoas saudáveis, por meio de entrevista psiquiátrica estruturada (SCID-I, Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS). Os resultados indicaram maior associação em doença de Ménière (57%) e migrânea vestibular (65%), principalmente em relação aos transtornos de ansiedade e depressão, enquanto pacientes com VPPB e neurite vestibular apresentaram índices semelhantes aos do grupo controle (20%)<sup>13</sup>.

Nesta amostra, a proporção de ansiosos divergiu da encontrada no estudo citado acima, especialmente em doença de Ménière. Obteve-se uma prevalência de ansiedade moderada a grave de 68,9% para MV, 30% para DM e 39% para VPPB. Portanto, a maior proporção

de ansiosos estava no grupo de MV, o que se adequa com a literatura, onde a relação entre migrânea vestibular e distúrbios psiquiátricos é frequente. Uma explicação proposta é uma ativação paralela de vias nociceptivas vestibulares e cranianas. Os gânglios trigeminais e vestibulares compartilham propriedades neuroquímicas, como a expressão de serotonina, e possuem aferências que convergem no tronco cerebral, como o núcleo parabraquial e núcleos da rafe. Estas estruturas desempenham papel na modulação da sensibilidade dolorosa e estão envolvidas nas respostas à ansiedade, explicando assim alguns aspectos que relacionam distúrbios de equilíbrio, ansiedade e migrânea. A ansiedade pode estar presente como consequência dos sintomas incapacitantes do quadro vertiginoso, bem como pode exacerbar uma doença previamente controlada. Somado a isso, o estresse e a privação de sono também foram relatados como gatilhos<sup>14-16</sup>.

Em uma revisão sistemática realizada em junho de 2021, Beukes et. al. avaliaram o impacto da pandemia de COVID-19 no zumbido, demonstrando que em pacientes que já possuíam este sintoma houve uma relação importante entre a severidade da piora e níveis elevados de estresse e ansiedade. Outros fatores contribuintes citados foram sexo feminino, isolamento social, solidão, privação de sono, sedentarismo, preocupação financeira e ambiente silencioso. Pode-se estender esta comparação aos sintomas vertiginosos, onde a piora se correlacionou com os mesmos fatores<sup>17</sup>.

Para melhor compreensão dos fatores envolvidos na piora da tontura, foram relacionados os diagnósticos com variáveis de possível impacto, já referidas em outras pesquisas, como atividade física, hábitos alimentares e exposição a telas.

Teixeira et al. ressalta a importância da atividade física, mencionando em seu trabalho

que indivíduos sedentários têm 2,2 vezes mais probabilidade de sentir tontura quando comparado aos fisicamente ativos. No Grupo 1 da amostra geral (n=83), observou-se que 65% eram compostos por sedentários, o que sugere relação entre este fator e a queixa de piora, entretanto não houve significância<sup>4</sup>.

Em relação aos hábitos alimentares, Bittar et. al.<sup>5</sup> realizaram um estudo prospectivo randomizado controlado em 51 pacientes, seguidos por 30 dias e comparou um grupo com restrição de açúcar e com regularidade nas refeições, e outro controle, sem restrições dietéticas. A análise dos grupos foi realizada por meio da posturografia dinâmica computadorizada e escala visual analógica, onde a comparação evidenciou uma diferença altamente significativa (p=0,0002), com melhora da integração vestibulo-visual após a dieta.<sup>5</sup> No estudo atual, observou-se uma tendência de piora nos pacientes que mudaram seus hábitos, dos 61 pacientes (42%) que afirmaram ter alterado a dieta, 40 (65%) se encontravam no Grupo 1. Essa tendência foi mais expressiva quando se avaliou a relação com MV, onde 32 (55%) pacientes apresentaram mudança nos hábitos, e destes, 24 (75%) pertenciam ao primeiro grupo. Provavelmente não houve significância estatística pelo fato de ser um estudo transversal e sem uma avaliação específica da dieta, contando apenas com a resposta ao questionário.

Nesta pesquisa observou-se que 73,7% dos pacientes avaliados aumentaram a exposição a telas, o que já era esperado dentro de um cenário pandêmico. Em um estudo realizado nos EUA, foi observado que o uso de dispositivos eletrônicos aumentou em quase 20% em períodos de quarentena. Além disso, a maioria era de pacientes com migrânea vestibular. Os estímulos sensoriais, incluindo cheiros, luzes, movimento e som são fatores desencadeantes das

crises. No entanto, a hipótese de que esse fosse um fator determinante para a piora da tontura não se confirmou neste estudo, visto que não houve diferença estatística entre os grupos<sup>18-19</sup>.

Avaliando os resultados aqui expostos, vale a pena ressaltar que por ser um questionário de auto-avaliação, há um viés de subjetividade e de acesso à internet, limitado apenas a população que use este meio de comunicação, prejudicando a avaliação principalmente dos idosos. Além disso, foi realizado em um momento de restrição a exames complementares e consultas presenciais. Vale ressaltar que os aspectos emocionais, como a ansiedade, podem ter impacto em curto prazo mais evidente e importante, como demonstrado. Entretanto, outras variáveis como alterações na atividade física, hábitos alimentares e exposição a eletrônicos, bem como descompensação da doença de base podem ter um efeito mais expressivo em longo prazo.

## CONCLUSÃO

A pandemia teve um impacto negativo em pacientes com labirintopatias, favorecendo o agravamento dos sintomas, sendo os principais fatores de risco a ansiedade e o diagnóstico de migrânea vestibular. A prevalência de piora de tontura neste estudo foi de 57,24%, sendo mais frequente na idade entre 41 a 60 anos (59,72%) e no sexo feminino (60%). Migrânea vestibular foi a vestibulopatia mais significativa como fator de piora, 2,5 vezes maior se comparado aos que não pioraram, ( $p=0,0309$ ). Houve relação entre a ansiedade e a piora da tontura ( $p<0,01$ ).

Tendo em vista os pontos descritos acima, percebeu-se que os pacientes com migrânea vestibular merecem maior atenção no manejo da doença neste cenário pandêmico, situação que ocorre devido a uma maior

susceptibilidade à piora do quadro vertiginoso mediante distúrbios mentais. Ressalta-se a importância também de tratar os aspectos psicológicos para adequado controle da labirintopatia, uma vez que o nível de ansiedade demonstrou importante correlação com a piora da tontura, em todos os diagnósticos. Dessa forma, a ansiedade demonstrou ser um fator de impacto importante a curto prazo.

## REFERÊNCIAS

1. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
2. Godemann F, Koffroth C, Neu P, Heuser I. Why Does Vertigo Become Chronic After Neuropathia Vestibularis? *Psychosom Med.* 2004;66(5):783-7.
3. Best C, Eckhardt-Henn A, Diener G, Bense S, Breuer P, Dieterich M. Interaction of somatoform and vestibular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(5):658-64.
4. Teixeira AR, Wender MH, Gonçalves AK, Freitas CL, Santos AM, Soldara CL. Dizziness, Physical Exercise, Falls, and Depression in Adults and the Elderly. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2015;20(02):124-31.
5. Bittar RS, Santos MD, Mezzalira R. Glucose metabolism disorders and vestibular manifestations: evaluation through computerized dynamic posturography. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82(4):372-6.
6. Morettin PA, Bussab WO. *Estatística básica.* 9th ed. São Paulo: Editora Saraiva; 2017.
7. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria: Scientific Research; 2021.

8. Bittar RS, Oiticica J, Bottino MA, Ganança FF, Dimitrov R. Population epidemiological study on the prevalence of dizziness in the city of São Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(6):688–98.
9. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912–20.
10. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, Tracey I, Wessely S, Arseneault L, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(6):547–60.
11. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, Ho RC. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1729.
12. American Psychiatric Association. New poll: COVID-19 impacting mental well-being: Americans feeling anxious, especially for loved ones; older adults are less anxious [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 28]. Available from: <<https://www.psychiatry.org/newsroom/news-releases/new-poll-covid-19-impacting-mental-well-being-americans-feeling-anxious-especially-for-loved-ones-older-adults-are-less-anxious>>.
13. Eckhardt-Henn A, Best C, Bense S, Breuer P, Diener G, Tschan R, Dieterich M. Psychiatric comorbidity in different organic vertigo syndromes. *J Neurol*. 2008;255(3):420–8.
14. Best C, Eckhardt-Henn A, Tschan R, Dieterich M. Psychiatric morbidity and comorbidity in different vestibular vertigo syndromes. Results of a prospective longitudinal study over one year. *J Neurol*. 2009;256(1):58–65.
15. Dieterich M, Obermann M, Celebisoy N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo. *J Neurol*. 2016;263 Suppl 1:S82–9.
16. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology. *Lancet Neurol*. 2013;12(7):706–15.
17. Beukes E, Ulep AJ, Eubank T, Manchaiah V. The Impact of COVID-19 and the Pandemic on Tinnitus: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021;10(13):2763.
18. Koeze E, Popper N. The Virus Changed the Way We Internet. *The New York Times* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 28]. Available from: <<https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/07/technology/coronavirus-internet-use.html>>
19. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(1):5–13.

## Incidência de linfoma não Hodgkin primário e secundário em sistema nervoso central

### *Incidence of primary and secondary non-Hodgkin's lymphoma in the central nervous system*

Mariana Mengatti Rodrigues Haikel, Inara Lucia Arce, Perla Vicari, Vera Lucia de Piratininga Figueiredo  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

O linfoma não Hodgkin é um tipo de câncer com origem em células do sistema linfático. Representa 80% dos casos de linfoma. Cursa com manifestações clínicas, evolução, desfecho e prognóstico distintos. Os linfomas não Hodgkin primários somam 4% das neoplasias primárias do sistema nervoso central e 4-6% dos linfomas extranodais. O diagnóstico normalmente ocorre nas 2ª e 6ª décadas de vida. Essas afecções são compostas em sua maioria, por linfoma não Hodgkin B agressivo ou muito agressivo. O diagnóstico é feito por biópsia, para definição do tipo histológico. Os linfomas do sistema nervoso central primários ou secundários são infreqüentes, porém, devastadores. Esta doença possui prognóstico reservado, ainda sem consenso quanto à definição do grupo de maior risco, à forma de profilaxia recomendada ou tratamento específico capaz de oferecer melhora na qualidade de vida do paciente, aumento da sobrevida global e sobrevida livre de doença. Este trabalho foi realizado com adultos através de análise dos prontuários dos pacientes atendidos no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO de São Paulo entre os anos de 2017 e 2021 e que exibiam diagnóstico compatível com doença linfoproliferativa. Tem como objetivo analisar a incidência de linfoma não Hodgkin primário ou secundário em sistema nervoso central nesses pacientes e compará-la com a literatura atual.

**Descritores:** Sistema nervoso central; linfoma; linfoma não Hodgkin; biópsia; diagnóstico; diagnóstico por imagem.

#### ABSTRACT

Non-Hodgkin's lymphoma is a type of cancer that originates in cells of the lymphatic system. It represents 80% of lymphoma cases. It has different clinical manifestations, evolution, outcome and prognosis. Primary non-Hodgkin lymphomas account for 4% of primary neoplasms of the central nervous system and 4-6% of extranodal lymphomas. Diagnosis usually occurs in the 2nd and 6th decades of life. These conditions are mostly composed of aggressive or very aggressive non-Hodgkin B lymphoma. Diagnosis is made by biopsy to define the histological type. Primary or secondary central nervous system lymphomas are infrequent but devastating. This disease has a poor prognosis, and there is still no consensus regarding the definition of the highest risk group, the recommended form of prophylaxis or specific treatment capable of improving the patient's quality of life, increasing overall survival and disease-free survival. This work was carried out with adults through the analysis of the medical records of patients treated at the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO in São Paulo between 2017 and 2021 and who had a diagnosis compatible with lymphoproliferative disease. It aims to analyze the incidence of primary or secondary non-Hodgkin's lymphoma in the central nervous system in these patients and compare it with the current literature.

**Keywords:** Central nervous system; lymphoma; lymphoma, non-Hodgkin; biopsy; diagnosis; diagnostic imaging.

#### Correspondência:

Mariana Mengatti Rodrigues Haikel  
E-mail: marymengatti@gmail.com  
Data de submissão: 27/01/20223  
Data de aceite: 17/02/2023

#### Trabalho realizado:

Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 6º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O linfoma não Hodgkin (LNH) é um tipo de câncer originário das células do sistema linfático com progressão não ordenada; grupo complexo com mais de 80 subtipos agrupados de acordo com o tipo de célula linfóide afetada B ou T. O LNH representa 80% dos casos de linfoma. Formam um grupo heterogêneo com manifestações clínicas, evolução, desfecho e prognóstico distintos. O LNH pode atingir linfonodos e órgãos extra nodais, mais frequente na medula óssea, trato gastrointestinal, nasofaringe, pele, fígado, ossos, tireoide, pulmão, mama e sistema nervoso central<sup>1-4</sup>.

Os LNH primários no sistema nervoso central (SNC) representam 4% das neoplasias primárias do SNC e 4-6% dos linfomas extra nodais. O diagnóstico normalmente ocorre nas 2ª e 6ª décadas de vida, com maior incidência no sexo masculino e em pacientes com positividade para o vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>5-6</sup>.

O diagnóstico é feito por biópsia, para definição do tipo histológico<sup>7</sup>. Porém, em alguns casos, a realização da biópsia é impraticável diante da dificuldade de acesso à área lesionada assim como à fragilidade clínica do paciente no momento da suspeita diagnóstica. Nesses casos inelegíveis, a análise citológica, bioquímica e imunofenotípica do líquido (LCR) pode auxiliar.

A pesquisa do estado mutacional do MYD88 e da interleucina-10 no LCR podem auxiliar no diagnóstico, pois a análise combinada é capaz de distinguir o linfoma primário de sistema nervoso central (LPSNC) de outras entidades mórbidas com sensibilidade e especificidade de 94% e 98%, respectivamente<sup>8</sup>.

Exames complementares de imagem como ressonância nuclear magnética de crânio/encéfalo (RNM) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) são indicados.

O PET-CT apesar da alta sensibilidade para a detecção de envolvimento extra linfático, com inclusão da região de cabeça e pescoço, merece análise diferenciada pois, desempenha um papel limitado para avaliar LPSNC e resposta ao tratamento, além da falsa positividade causada pela remodelação óssea e inflamação<sup>8</sup>.

Recentemente, o novo PET *tracer* [68Ga] mostrou aplicabilidade interessante na identificação do tumor e avaliação da resposta ao tratamento<sup>8</sup>.

Os linfomas do SNC primários ou secundários são infrequentes, porém costumam ser devastadores<sup>9</sup>. Esta doença possui prognóstico reservado e ainda sem consenso quanto à definição do grupo de maior risco ou melhor forma de profilaxia e tratamento específicos.

O impacto funcional decorrente da atividade tumoral nas áreas lesionadas, os efeitos agudos da própria quimioterapia e radioterapia e suas sequelas tardias resultam em baixas taxas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD)<sup>10</sup>.

O LPSNC é um tipo raro de linfoma extra nodal confinado ao cérebro, medula espinhal e leptomeninges com sua incidência em torno de 4% de todos os tumores do SNC. As principais apresentações envolvem massas intracranianas e infiltração de leptomeninge, além de sintomas psiquiátricos, déficits neurológicos, alterações visuais e sinais de hipertensão intracraniana por vezes subestimadas, principalmente, em pacientes idosos<sup>8</sup>.

Já no acometimento secundário do SNC estima-se uma taxa de recidiva cerca de 5%, relativamente baixa. Entretanto essa complicação está associada a alta taxa de mortalidade e daí a importância em definir a população que se beneficiaria de tratamento preventivo e de um protocolo de profilaxia eficaz para tais pacientes<sup>8,10</sup>.

A super expressão do MYC e BCL2, determinada por imuno-histoquímica (LNH duplo expressor), não tem sido consistentemente associada a um alto risco de recidiva do SNC, no entanto, a maioria dos duplo expressores tem sido classificada como de células B ativas (ABC). Essa relação ganha maior impacto quando determinada pelo perfil de expressão gênica, e está associada a um risco de recaída do SNC de 7% a 9% e 15% quando combinado com um alto Índice Prognóstico Internacional no Sistema Nervoso Central (CNS-IPI) <sup>8</sup>.

Recentemente, a análise multiplataforma definiu novos subgrupos moleculares, ou clusters. Os clusters MCD e C5, caracterizados por uma alta frequência de mutações MYD88 L265P e CD79 são quase exclusivos do subtipo ABC. Alterações genéticas que definem esses subtipos também sofrem mutações recorrentes em linfomas EN primários originados no SNC, testículos, mamas, pele e espaços intravasculares. Os casos restantes foram linfomas duplo-hit ou associados a mutações TP53. Esses dados deverão ser validados futuramente por análise de sequenciamento de próxima geração e assim auxiliar na identificação dos pacientes com maior risco de recidiva do SNC. Linfomas de células B de alto grau que abrigam translocação de MYC junto com translocação de BCL2 e/ou BCL6 (DHL ou linfomas triple-hit) têm sido historicamente associados a um alto risco de envolvimento do SNC, no entanto, esses dados iniciais podem ter superestimado esse risco, visto que o teste citogenético por hibridização "in situ" por fluorescência (FISH) não foi realizado de forma consistente e esses pacientes geralmente atendem a outros critérios clínicos <sup>6,8,10</sup>.

Diante de todo esse desafio, a Organização mundial da saúde (WHO) em 2016 revisou a classificação das neoplasias linfóides para que fossem incluídas também as alterações

biológicas e moleculares. Desde então, pelas suas peculiaridades, as doenças linfoproliferativas com acometimento de SNC foram reconhecidas como uma entidade específica.

## OBJETIVO

A instituição tem como particularidade o atendimento a uma população de faixa etária maior e o impacto que acometimento desta patologia no SNC acarreta, este trabalho tem como objetivo analisar a incidência de LNH primário e secundário de SNC nos pacientes que receberam diagnóstico de doença linfoproliferativa de 2017 a 2021 no Hospital do servidor público estadual de São Paulo (HSPE). E também avaliar os resultados e compará-los com a literatura atual: incidência, população de risco e desfecho.

## MÉTODOS

Listados os pacientes atendidos no hospital entre os anos de 2017 e 2021 e pela Classificação Internacional de Doença (CID), compatíveis com doença linfoproliferativa. Realizada análise de prontuários para levantamento dos pacientes com diagnóstico de LNH e acometimento primário ou secundário do SNC, maiores de 18 anos, homens ou mulheres. Foram excluídos pacientes sem diagnóstico definido ou duvidoso, além daqueles com outras doenças neurológicas prévias que podem interferir no diagnóstico e menores de 18 anos. Aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) nos pacientes vivos.

Este trabalho encontra-se inserido e aceito na plataforma Brasil e Comitê de Ética e Pesquisa desta instituição (CAAE 60179422.2.0000.5463). Os pacientes envolvidos no estudo ou seus responsáveis legais receberam e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, transversal através de análise de prontuários eletrônicos do HSPE, tabulação das informações e análise estatística comparativa.

Como definição o Linfoma Primário de SNC (LPSNC) refere-se ao tumor inicial em SNC, sem qualquer antecedente ou envolvimento sistêmico associado. Todos os outros casos são englobados em linfomas secundários de SNC (LSSNC) <sup>1-3</sup>.

## RESULTADOS

Foram avaliados 509 pacientes com diagnóstico de LNH, dos quais 275 (54,0%) eram mulheres e 235 (45,0%) homens. O grupo que continha oito pacientes (1,5%) com LNH em SNC, divididos em 3 com acometimento primário em SNC (0,58% do total e 37,5% dos LNH em SNC) e 5 pacientes com acometimento secundário/recaída em SNC (0,98% do total e 62,5% dos LNH em SNC).

A mediana da idade era de 70 anos (17-97) no grupo total dos pacientes e os com acometimento de SNC, tinham mediana de 63,5 anos (38-80). P 0,251 (não significativo).

**Tabela 1** - Diagnóstico, tratamento e desfecho dos pacientes atendidos no HSPE entre 2017-2021 com diagnóstico de LNH em SNC.

Paciente	Sexo	Idade	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho
1	F	38	LNH T SNC	RTXs + QT	Ambulatorial 12/2022
2	M	64	LNHGCB SNC	MTx + Oncovin + Rtx	Alta após 10 anos
3	M	65	LNHGCB SNC	MTx + Rtx	Ambulatorial 08/2022
4	M	73	L. Manto	R-CVP/ R-CHOP/ Madit	Óbito PCR
5	F	58	LNH Folicular	R-CHOP/ R-DHAC + MTx	Óbito choque septico
6	F	80	LNHGCB	R-CHOP + Madit	Óbito Sepsis
7	F	63	LNH anaplasico	R-CHOP + IT	Transferência hospitalar
8	F	52	LNHGCB	R-CHOP/ EPOCH/ DHAC	Óbito neutropenia febril

Nos pacientes com acometimento de SNC foi observado leve predomínio do sexo feminino: 3 (37,5%) homens e 5 (62,5%) mulheres, porém quando se considera somente os primários observa-se 2 homens para uma mulher com este acometimento.

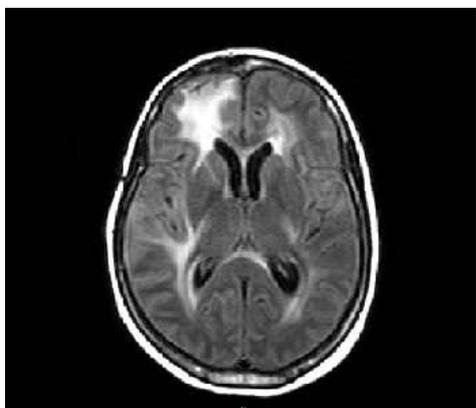
Os 3 pacientes com LNH primário em SNC, estão vivos, o paciente 1 em seguimento ambulatorial livre de doença há 8 anos, atualmente com seqüela motora, o paciente 2 recebeu alta após 10 anos de acompanhamento, mantendo-se funcional e o paciente 3 teve o último retorno ambulatorial em 08/2022 com seqüela neurológica após radioterapia SNC (LSSNC)

**Tabela 2** - Pacientes recaídos em SNC e IPI e score no momento da recaída

Paciente	Recaída (meses)	Score IPI (pontos)	Sobrevida (meses)
4	18m	4	2m
5	>30m	4	6m
6	7m	4	5m
7	9m	4	1m
8	3	3	1m

Os 5 pacientes com recaída de LNH apesar das intervenções terapêuticas, evoluíram de forma desfavorável para óbito na vigência de atividade de doença linfoproliferativa, complicações infecciosas e sepse. Pacientes 4 e 5 com recaída tardia, os demais com recaída precoce. Dois deles já estavam sem proposta terapêutica específica, devido à refratariedade às linhas anteriores e três mantinham-se em tratamento.

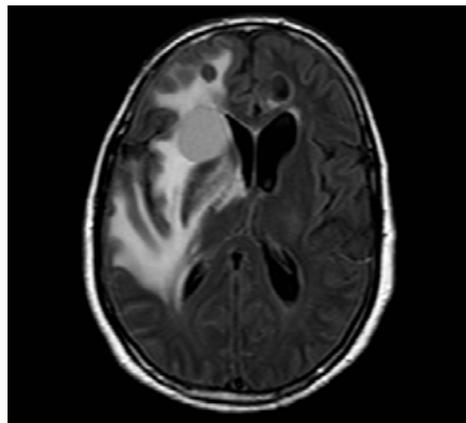
A suspeita de recaída em SNC, ocorreu inicialmente pelas manifestações neurológicas, principalmente alterações comportamentais e visuais, associados aos achados nos exames de imagem (RNM). Dos cinco pacientes avaliados nesse estudo, quatro casos realizaram estudo citológico e imunofenotípico do líquido. Somente um não realizou por contra-indicação clínica. Em três a análise imunofenotípica do LCR possibilitou a confirmação de recaída. No caso em que a análise líquórica foi inconclusiva a biópsia foi necessária para conclusão diagnóstica.



**Figura 1** - Ressonância nuclear magnética de crânio do paciente 1.

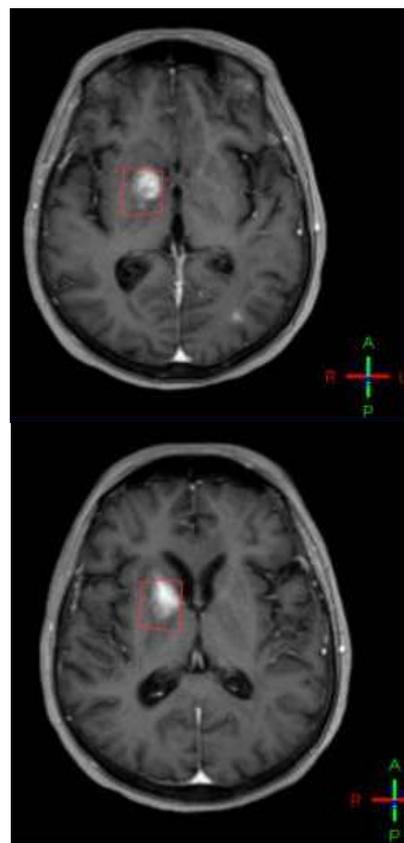
Em relação ao paciente 1, a craniotomia frontal direita mostrou extensa área de hipersinal em T2 e FLAIR frontoparietal e temporal bilateral, com extensão ao joelho do corpo caloso, sem sinais de restrição à difusão e sem realce ao meio de contraste, sem efeito expansivo significativo. Após a administração

do contraste, notam-se duas áreas de realce que podem corresponder a remanescente tumoral.



**Figura 2** - Ressonância nuclear magnética de crânio do paciente 3

As imagens da RNM do paciente 3 evidenciaram múltiplas lesões expansivas intra-axiais, com acometimento predominante das regiões frontal, temporal e da profundidade do hemisfério cerebral direito.



**Figura 3** - Ressonância nuclear magnética de crânio paciente 5.

Em relação ao paciente 5, a RNM mostrou lesão expansiva intra-axial com epicentro

localizado na região núcleo-capsular a direita, cujas características morfológicas, metabólicas e funcionais estão mais comumente relacionadas com a possibilidade de neoplasia primária do sistema nervoso central.



**Figura 4** - Tomografia computadorizada de crânio sem contraste em paciente 7.

A tomografia computadorizada revelou no paciente 7, nódulos com aspecto intraventricular no corpo do ventrículo lateral esquerdo e em projeção do verme cerebelar.

A média para a recaída em SNC nesses pacientes foi 13,4 meses e a de sobrevivência do grupo de pacientes foi de 3 meses após a recaída.

## DISCUSSÃO

Na literatura descreve-se a maior frequência de acometimento por linfomas extras nodais em pacientes imunossuprimidos, principalmente nos portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Porém, neste estudo, não são restritos somente a esse grupo de pacientes. Na amostra nenhum dos pacientes estudados tinha resultados positivos para SIDA/HIV<sup>1-2,11</sup>.

O aumento da incidência dos linfomas com acometimento em SNC nos últimos anos cresceu consideravelmente, independente-

mente da condição imunológica, representando atualmente 4-7% desses tumores, que há décadas representavam até 1,5%. Interessante observar que a taxa global de acometimento de SNC nessa amostra do HSPE manteve-se as taxas de décadas anteriores e foi menor se comparada aos dados atualizados da literatura<sup>4</sup>. Considera-se também o perfil idoso dos pacientes da Hematologia do HSPE, sendo esse um fator independente de mau prognóstico. São pacientes portadores de múltiplas comorbidades, por vezes já com algum grau de prejuízo neurológico prévio, que pode retardar o diagnóstico. Devemos ressaltar o papel da pandemia pelo coronavírus, que em 2020 e 2021 resultou em grande número de óbitos e dificultou o acesso aos serviços de saúde, o qual gerou enorme retardo no diagnóstico inicial, perda de segmento e de certa forma pode ter contribuído para a baixa incidência de casos diagnosticados no HSPE.

O estadiamento de Ann Arbor não se aplica como fator prognóstico neste grupo de doenças<sup>1</sup>. Diante disso o grupo alemão buscou criar um modelo de risco para recorrência no SNC (Tabela 3). Os cinco fatores considerados são idade, DHL, índice de desempenho, estágio avançado e sítio extranodal com especial atenção para envolvimento renal e adrenal. Disposto na tabela 2, todos os pacientes com LSSNC pontuaram acima de 3 pontos de acordo com esse escore no momento da recaída.

**Tabela 3** - Modelo de risco do grupo alemão. IPI-SC: 0 baixo risco, 1-2 risco intermediário e 3-4 alto risco.

Variável	Adversidade	Pontos
Estadio	Ix, III, IV	1
Estado funcional	>1	1
DHL	>1x valor normal	1
Idade	>60 anos	1
Extranodal	>1 sitio	1

Apesar da aplicação dos escores de risco e dos protocolos com rituximabe e metotrexato, os dados ainda parecem inconsistentes, sem que haja consenso em relação à melhor maneira de identificar a população de risco para recaída em SNC e a escolha da profilaxia <sup>1,2</sup>.

Existem atualmente diversos protocolos de tratamento para doenças linfoproliferativas, em sua maioria com administração de imunoquimioterapia, glicocorticoide em altas doses e radioterapia. O uso de altas doses de metotrexato elevou a taxa de remissão, entretanto a sobrevida em 5 anos é de apenas 25% <sup>1,8</sup>.

Um estudo multicêntrico, retrospectivo e não randomizado realizado em 21 centros (Austrália, Ásia, América do Norte e Europa) sobre a eficácia do HD-MTX na redução de eventos secundários em SNC com foco exclusivo em pacientes de alto risco, não foi associado a uma redução clinicamente significativa nas taxas de sobrevida global <sup>12</sup>.

A aplicação intratecal (IT), geralmente à base de metotrexato, citarabina e corticoide, é preferencialmente indicada nos casos de acometimento leptomeníngeo, e naqueles pacientes considerados inelegíveis para quimioterapia sistêmica ou a radioterapia <sup>1,6,10</sup>. A tabela 4 mostra a penetrância das drogas em SNC. Não há consenso com relação a eficácia das modalidades terapêuticas disponíveis, até o momento. Os protocolos não foram capazes de reverter as baixas taxas de sobrevida e o prognóstico desfavorável, independente da escolha terapêutica como se evidenciou neste estudo, pois apesar dos diferentes esquemas terapêuticos os desfechos desfavoráveis foram semelhantes.

**Tabela 4** - Penetrância da droga em SNC

Droga	Dose	Concentração SNC
Carboplatina	AUC 5 IV	<5% em primatas
Cytarabina	1-3 g/m <sup>2</sup> x 1-2 dias	6-22%
Dexametasona	20-40 mg/ dia	15% em primatas
Ifosfamida	1300-2000 mg/ m <sup>2</sup> IV	38%
Metotrexato	3,5-8 g/m <sup>2</sup> IV	2-20%
Rituximabe	375 mg/m <sup>2</sup> IV	<0,14%
Temozolomibe	150 mg/m <sup>2</sup> por 5 dias	20-30%
Thiotepa	30 mg/m <sup>2</sup> IV	95-100%

O papel da barreira hematoencefálica por um lado age como fator de proteção às agressões ao SNC, mas, por outro lado, causa prejuízo à penetração da quimioterapia sistêmica e a resposta ao tratamento. Da mesma forma existe a necessidade de promover o diagnóstico assertivo e precoce, evitar as sequelas causadas pela progressão tumoral, assim como manejar a toxicidade dos protocolos, minimizar os efeitos colaterais agudos e tardios da quimioterapia e da radioterapia <sup>1</sup>.

## CONCLUSÃO

Atualmente as taxas de sobrevida e sobrevida livre da doença a partir do diagnóstico de linfoma não Hodgkin com acometimento primário em SNC ainda permanecem baixas. Piores ainda em recaídas no sistema nervoso central.

Houve nos últimos anos avanços importantes com novas quimioterapias e imunoterapias, radioterapia avançada e de precisão, mas, muitas vezes às custas de neurotoxicidade tardia e prejuízo funcional. Vive-se ainda diante de inúmeros desafios, tais como reconhecer os grupos mais vulneráveis, estabelecer métodos de diagnóstico precoce e definir protocolos mais eficazes que possam modificar os resultados atuais.

## REFERÊNCIAS

1. Belesso M, Brizzetto R, Pereira J, Beitler B, Pracchia LF, Chamone DA. Linfoma primário do sistema nervoso central. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(1):54-60.
2. Wilson MR, Bobillo S, Cwynarski K. CNS prophylaxis in aggressive B-cell lymphoma. *ASH education program. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):138-45.
3. Orellana-Noia V, Abousaud A. Secondary central nervous system lymphoma: updates in treatment and prophylaxis strategies. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(10):1443-56.
4. Lewis KL, Jakobsen LH, Villa D, Bobillo S, Smedby KE, Savage KJ, et al. High-Dose Methotrexate is not Associated with Reduction in CNS Relapse in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma: an international retrospective study of 2300 high-risk patients. *Blood.* 2021;138 Suppl.1:S181-S184.
5. Sesques P, Johnson NA. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood.* 2017;129(3):280-88.
6. Dunleavy K. Double-hit lymphoma: optimizing therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):157-63.
7. Steinhardt MJ, Krummenast FC, Rosenwald A, Gerhard-Hartmann E, Heidemeier A, Einsele H, et al. R-CHOP intensification with mid-cycle methotrexate and consolidating AraC/TT with BCNU/aHSCT in primary aggressive lymphoma with CNS involvement. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022;148(1):205-14.
8. Muralski N, Held G, Ziepert M, Kempf B, Viardot A, Hänel M, et al. The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. *Blood.* 2014;124(5):720-28.
9. Olson JE, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer.* 2002;95(7):1504-10.
10. Ahsan H, Neugut AI, Bruce JN. Trends in incidence of primary malignant brain tumors in USA 1981-1990. *Int J Epidemiol.* 1995;24(6):1078-85.
11. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol.* 1999;43(3):199-201.
12. Herrlinger U, Schabet M, Clements M, Kortman RD, Petersen D, Will BE, et al. Clinical presentation and therapeutic outcome in 26 patients with primary CNS lymphoma. *Acta Neurol Scand.* 1998;97(4):257-64.

## Sobrevida após alta hospitalar de pacientes que desenvolveram lesão renal aguda: estudo clínico e prospectivo

### *Survival after hospital discharge of patients who developed acute kidney injury: a clinical and prospective study*

Ana Carolina Alves de Souza<sup>1</sup>, Barbara da Costa<sup>1</sup>, Caroline Desidetato<sup>1</sup>, Isabela da Silva Alvarenga Guimarães<sup>1</sup>, Leticia Tomazella Moraes<sup>1</sup>, Letícia dos Reis Galiardi<sup>1</sup>, Guilherme Pereira Thiago<sup>1</sup>, Rodrigo Candido Aguiar<sup>1</sup>, Rodrigo Carvalho Costa<sup>1</sup>, Mariana Batista Pereira<sup>1,2</sup>, Sandra Maria R. Laranja<sup>2</sup>, Benedito Jorge Pereira<sup>1</sup>

Universidade Nove de Julho

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

A lesão renal aguda tem alta frequência, morbidade e mortalidade. A identificação de fatores de risco pode permitir intervenções e melhorar a evolução clínica. **Objetivos:** Descrever etiologias e características clínicas de pacientes que desenvolveram lesão renal aguda hospitalar; analisar evolução clínica. **Métodos:** estudo clínico, prospectivo, observacional, de pacientes internados e que apresentaram um episódio de lesão renal aguda. Esta foi definida por aumento da creatinina sérica igual ou maior que 0,3 mg/dl em 48 horas ou aumento de 50% ou mais em 7 dias. A avaliação da mortalidade foi realizada na alta, 90 dias e um ano do diagnóstico da afecção. A taxa de mortalidade foi expressa em frequência e intervalo de confiança 95%. Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. **Resultados:** Foram analisados 63 pacientes, 63,5% do sexo masculino, com idade de  $70,9 \pm 10,9$  anos e 23,8% com  $\geq 80$  anos. As etiologias mais encontradas foram: sepse (39,7%), lesão renal aguda pré-renal (19%) e síndrome cardiorrenal (15,9%). A creatinina sérica na admissão foi  $1,79 \pm 1,0$  mg/dL. O tempo de internação médio foi 28 dias. A mortalidade intra-hospitalar registrada foi de 34,9% (IC 95% de 23,9% - 47,2%). Após a alta hospitalar, a sobrevivência foi de 90,2% (IC 95% 81,2% - 99,0) em 90 dias e 84,9% (IC 95% 73,8% - 96,0%) ao fim do primeiro ano. A mortalidade foi maior na faixa etária  $\geq 68$  anos ( $P=0,010$ ) com sobrevivência de 49,1% (IC 95% de 26,3% - 71,9%). **Conclusões:** As etiologias mais frequentes foram sepse, síndrome cardiorrenal e lesão renal aguda pré-renal. A mortalidade hospitalar foi elevada e reduziu-se após a alta, permanecendo, porém, elevada especialmente nos idosos com mais de 68 anos.

**Descritores:** Injúria renal aguda; injúria renal aguda/epidemiologia; injúria renal aguda/mortalidade.

## ABSTRACT

Acute kidney injury has a high frequency, morbidity and mortality. The identification of risk factors can allow interventions and improve clinical evolution. **Objectives:** To describe etiologies and clinical characteristics of patients who developed in-hospital acute kidney injury; analyze clinical evolution. **Methods:** Clinical, prospective, observational study of hospitalized patients who had an episode of acute kidney injury. This was defined as serum creatinine bigger or equal 0.3 mg/dl in 48 hours or an increase in 50% or more in 7 days. Mortality assessment was performed at discharge, 90 days and one year after the diagnosis of disease. The mortality rate was expressed as frequency and 95% confidence interval. Values of  $P < 0.05$  were considered significant. **Results:** 63 patients were analyzed, 63.5% male, aged from  $70.9 \pm 10.9$  years and 23.8% aged  $\geq 80$  years. The most prevalent etiologies: sepsis (39.7%), pre-renal acute kidney injury (19%) and cardiorenal syndrome (15.9%). The serum creatinine on admission was  $1.79 \pm 1.0$  mg/dL. Length of stay was 28 days. In-hospital mortality was 34.9% (95% CI 23.9% - 47.2). After hospital discharge, survival was 90.2% (95% CI 81.2% - 99.0%) in 90 days and 84.9% (95% CI 73.8% - 96.0%) at the end of the first year. Mortality was higher in the age group  $\geq 68$  years ( $P=0.010$ ) with survival of 49.1% (95% CI 26.3% - 71.9%). **Conclusions:** The most frequent etiologies were sepsis, cardiorenal syndrome and prerenal acute kidney injury. In-hospital mortality was high and reduced after discharge, but remaining high, especially in the elderly over 68 years.

**Keywords:** Acute kidney injury; acute kidney injury/epidemiology; acute kidney injury/mortality.

### Correspondência:

Benedito Jorge Pereira  
E-mail: beneditojp@gmail.com  
Data de submissão: 21/10/2022  
Data de aceite: 09/01/2023

### Trabalho realizado:

Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro  
Endereço: Rua Vergueiro, 235/249 - Liberdade, CEP: 01525-000,  
São Paulo - SP - Brasil.

Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual  
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar - Vila Clementino  
- CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é definida como uma perda abrupta de função renal e pode ser causada por uma grande variedade de condições clínicas. Historicamente, foi descrita no segundo século dC por Cláudio Galeno e foi inicialmente considerada uma entidade transitória inofensiva com implicações para o prognóstico de um paciente. No entanto, em décadas recentes, essa opinião mudou radicalmente, e a LRA atraiu maior interesse, visto que é uma complicação frequente da hospitalização sendo associada a um alto risco de mortalidade e deterioração progressiva da função renal, que pode levar à doença renal crônica (DRC), bem como doença renal terminal (DRT) e diminuição da qualidade de vida. Além disso, estudos recentes sugerem que a LRA também é um fator de risco para outros desfechos adversos, incluindo acidente vascular cerebral, doença cardiovascular, sepse, malignidade, fratura óssea e hemorragia digestiva alta<sup>1-5</sup>.

### Critérios diagnósticos da LRA

Em 2007, a despeito dos esforços significativos de pesquisas focadas na injúria Renal Aguda (IRA) e reconhecendo a falta de uma definição universalmente aceita para a definição desta injúria, o *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) propôs a utilização do termo Lesão Renal Aguda (LRA) para referir-se a um declínio agudo da função renal secundário a uma lesão que provoca alterações funcionais ou estruturais nos rins. Ainda nesse sentido, visando à uniformização dos termos utilizados, o grupo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) publicou em 2012 uma orientação para a prática clínica para LRA. Essa proposta parte do pressuposto de que a nomenclatura uniforme e sistemática poderia melhorar a compreensão e a comunicação sobre essas doenças, o que levaria a melhor assistência médica. Com vistas a minimizar

a limitação decorrente da disparidade de critérios utilizados para diagnosticar a LRA, definições e critérios foram propostos e validados. O primeiro consenso internacional interdisciplinar para o diagnóstico de LRA foi o critério RIFLE, proposto pelo grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) em 2002<sup>6-8</sup>.

O acrônimo RIFLE significa as crescentes classes de gravidade (*Risk, Injury e Failure*) e duas classes de desfecho (*Loss e End-Stage*). Os três graus de gravidade são definidos em função das alterações na creatinina sérica (CrS) ou diurese em que o pior de cada critério é utilizado. Os dois critérios de desfecho, perda e estágio final da doença renal, são definidos pela duração da disfunção renal. Considera-se o desenvolvimento de LRA quando há, dentro de 48 horas, uma redução abrupta da função renal, sendo esta definida como um aumento absoluto da CrS maior ou igual a 0,3 mg/dL, e/ou um aumento percentual da CrS maior ou igual a 50% (1,5 vezes em relação à linha de base, se conhecida, ou que se presume ser aquela dos últimos 7 dias) ou uma redução do débito urinário (oligúria documentada inferior a 0,5 mL/kg/h durante mais de 6 horas)<sup>9-10</sup>.

Em setembro de 2005, foi proposto um novo critério para LRA, baseado na classificação RIFLE, pelo grupo AKIN. Esta nova classificação aplicou o conceito de variações ainda menores ( $\geq 0,3$  mg/dL) na CrS durante um período de 48 horas, com o objetivo de aumentar a sensibilidade, permitir um diagnóstico mais precoce e consequentemente iniciar mais prontamente o tratamento da LRA. Nos critérios propostos pelo grupo AKIN, estabeleceu-se que não seria mais necessário o conhecimento do valor basal da CrS, porém possuir pelo menos dois valores da CrS obtidos no período de 48 horas. Outra modificação ocorreu na categoria *Failure* do RIFLE, pois no AKIN os pacientes que necessitam de terapia de substituição

renal (TSR) são considerados como pertencentes ao estágio 3, independentemente do grau de elevação da CrS, ou do débito urinário apresentado. O AKIN retirou o critério de redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e as categorias puramente relacionadas à evolução clínica para LRA prolongada com perda completa da função renal por mais de 4 semanas (*Loss of kidney function*) e evolução para DRC em estágio final ou necessidade de diálise por mais de 3 semanas (*End-stage kidney disease*)<sup>9-10</sup>.

O *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group* reuniu em 2012, semelhanças entre o RIFLE e AKIN, definindo a lesão em 3 estádios. É considerada lesão renal estágio 1, com base na concentração sérica de creatinina, uma elevação  $\geq 0,3$  mg/dL ou aumento de 1,5 -1,9 vezes o valor de base. Com relação ao débito urinário, o KDIGO definiu o estágio 1 como  $<0,5$  mL/kg/h por 6 horas<sup>11-12</sup>.

**Tabela 1** – Classificação da lesão renal aguda (LRA) segundo o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (KDIGO, 2012)*<sup>11</sup>.

Estádio	Creatinina	Diurese
1	Aumento de 1,5 – 1,9 vezes do valor da CsS de base em até 7 dias ou Aumento $\geq 0,3$ mg/dL em 48 h	$< 0,5$ mL/kg/h em 6-12 h
2	Aumento de 2 – 2,9 vezes do valor da CrS de base	$< 0,5$ mL/kg/h por $\geq 12$ h
3	Aumento de $\geq 3$ vezes do valor da CrS de base ou Aumento da CrS $\geq 4$ mg/dL ou Início da terapia de substituição renal	$< 0,3$ mL/kg/h por 24h Ou Anúria $\geq 12$ h

CrS: Creatinina sérica.

## Epidemiologia da LRA

A incidência de LRA varia de acordo com a população estudada e critérios de diagnóstico utilizados. Dados mostram que a LRA ocorre em aproximadamente 7% dos pacientes hospitalizados e em até 36 a 67% dos pacientes criticamente doentes. Em estudo realizado em unidades de terapia intensiva (UTI) finlandesas, a incidência de LRA foi de 39,3%, dos quais 10,2% necessitaram de algum tipo de terapia renal substitutiva (TRS). Já em um outro estudo conduzido em uma UTI, a frequência da LRA foi de 47%. De acordo com o trabalho de Pereira et al,<sup>16</sup> dos 507 pacientes com LRA 61% eram do sexo masculino, 52% tinham mais de 65 anos e mais de 50% apresentam associação a comorbidades como hipertensão arterial, diabetes, insuficiência cardíaca e neoplasias malignas<sup>13-16</sup>.

Evidências sugerem que até mesmo pequenas alterações na CrS estão associadas com o aumento da mortalidade hospitalar. A complexidade do paciente crítico, na maioria das vezes, requer a utilização de vários agentes terapêuticos, muitos dos quais podem, individualmente ou em combinação, provocar lesão renal. No contexto das UTI, a LRA é causada, comumente, por uma multiplicidade de fatores e se desenvolve a partir da combinação de alguns deles, tais como: hipovolemia, sepse, medicamentos e perturbações hemodinâmicas. Nesse sentido, nem sempre é possível identificar uma causa isolada. Estudos observacionais sugerem que pacientes com LRA são cada vez mais idosos, apresentam mais comorbidades, são mais propensos a sepse e apresentam maior gravidade<sup>14,17-19</sup>.

Segundo Susantitaphong, 2013,<sup>3</sup> 1 em cada 5 adultos (21,6%) e 1 em cada 3 crianças (33,7%) experimentaram LRA em todo o mundo. Taxas mais elevadas de LRA foram observadas em ambientes de cuidados intensivos e após cirurgia cardíaca. Nesse mesmo estudo, ao avaliar a mortalidade, a taxa de mortalidade geral associada a LRA foi de 23,0% (IC95%, 21,3 a 24,8) e aumentou com estágios mais elevados de gravidade. Em menos de 3; de 3 a 6 e mais de 6 meses de acompanhamento, as taxas de mortalidade associadas à LRA foram de 22,1%; 31,5% e 27,7%, respectivamente.

Tal como acontece em outras síndromes de lesão aguda de órgãos, a LRA tem consequências significativas, que incluem o aumento do tempo de internação; o risco posterior de desenvolvimento de doença renal crônica (DRC); a necessidade aguda e/ou crônica de TRS; o aumento da morbidade e da mortalidade, particularmente quando a diálise é necessária, e o aumento da utilização de recursos de saúde. O impacto negativo da LRA no desfecho do paciente ainda persiste após a hospitalização. De fato, os pacientes que sobrevivem a LRA apresentam maior taxa de mortalidade e outros desfechos adversos, como progressão ou aceleração da DRC e doença cardiovascular, do que pacientes que sobrevivem à hospitalização sem LRA<sup>20-22</sup>.

Em um estudo prospectivo, observacional, de coorte, realizado no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE – FMO, de São Paulo, com 302 pacientes que permaneceram mais de 48 horas na UTI e desenvolveram LRA ou LRA na DRC, procurou-se identificar fatores associados e causas que poderiam afetar a evolução desses pacientes. Concluiu-se que a sepse foi o principal fator associado à incidência de LRA (75%), com mortalidade de 38%, mesmo em pacientes com LRA na DRC (39%). Além disso,

o débito urinário era consideravelmente mais baixo, o tempo de permanência na UTI, a necessidade de ventilação mecânica e mortalidade eram maiores quando havia associação da sepse e LRA<sup>23</sup>.

As definições em evolução e recomendações de cuidados para LRA ressaltam a necessidade de dados epidemiológicos atualizados que descrevam esta condição. A finalidade é destacar o impacto atual da LRA, o perfil dos grupos de pacientes afetados, a evolução a curto e médio prazo, bem como o risco atual de mortalidade, além de guiar os esforços para identificar casos precocemente, especialmente entre pacientes criticamente doentes.

## OBJETIVOS

Este estudo tem os objetivos de descrever as etiologias e características clínicas de pacientes que desenvolveram a LRA hospitalar e analisar a evolução clínica de curto, médio e longo prazo da LRA.

## MÉTODOS

Estudo de coorte prospectivo, observacional, de pacientes com LRA, internados do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE – FMO, de São Paulo, no período de outubro de 2017 a abril de 2018.

**Crítérios de inclusão:** pacientes adultos maiores de 18 anos, com LRA confirmada de qualquer etiologia encontrada durante o período de recrutamento.

**Crítérios de não inclusão:** pacientes com doença renal crônica (DRC), estágio 5, pacientes em diálise ou transplante, pacientes com doenças concomitantes e prognóstico de vida de curto prazo.

**Definições para o diagnóstico da LRA,** os critérios KDIGO foram utilizados:

1) aumento da creatinina sérica (CrS)  $\geq$  0,3 mg/dL dentro de 48 horas, ou 2) aumento de CrS  $\geq$  50% em relação à referência CrS, nos 7 dias anteriores, ou 3) diurese  $<$  0,5 ml/kg/h durante pelo menos 6 horas.

Creatinina Sérica de referência: valor de CrS em qualquer momento durante a evolução, em que há aumento ou diminuição  $\geq$  0,3 mg/dL dentro de um período de 48 horas.

CrS de linha de base: 1) média de todos os valores de CrS no ano anterior ao episódio, se eles existiram ou de um valor único antes da entrada, se fosse esse o caso, 2) se não existirem CrS anteriores, será estimado a partir da aplicação da fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).

**Fórmula do CKD-EPI:** A equação CKD-EPI, expressa como uma única equação, é  $TFG = 141 \times \min(CrS/\kappa, 1)^\alpha \times \max(CrS/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Idade} \times 1,018$  [se mulher]  $_ 1,159$  [se preto], onde CrS é a creatinina sérica,  $\kappa$  é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens,  $\alpha$  é -0,329 para mulheres e -0,411 para homens, min indica o mínimo de CrS/ $\kappa$  ou 1 e max indica o máximo de CrS/ $\kappa$  ou 1. Por se tratar de uma fórmula matemática complexa, utilizamos o aplicativo disponível no site da Sociedade Brasileira de Nefrologia que segue esta fórmula proposta por Levey et al,<sup>12</sup>.

**Gravidade da LRA:** classificação de acordo com as etapas KDIGO: estágio 1, estágio 2 e estágio 3<sup>11</sup>.

**Cenário da LRA:**

- 1) Comunidade: a LRA é instalada antes da primeira consulta ou admissão no hospital
- 2) Hospitalar: a LRA aparece durante a internação, em um paciente que entrou com função renal preservada.

Os dados dos pacientes foram coletados em 4 formas, da seguinte maneira:

- 1) Dados iniciais, informações do paciente e dados clínicos;

- 2) Dados sobre a evolução e complicações;

- 3) Dados de tratamento;

- 4) Resultados e dados evolutivos

**Acompanhamento:** na alta, 90 e 365 dias (ou a data mais próxima) do diagnóstico de LRA. Na LRA adquirida na comunidade com um dia de início desconhecido, o dia da admissão considera o dia do diagnóstico da LRA.

Uma vez que este é um estudo observacional que coleta dados pré-existentes, não exige estudos laboratoriais adicionais ou outro tipo de intervenção. O acompanhamento clínico dos pacientes foi realizado pelos médicos que os tratavam, de acordo com os critérios e práticas usuais.

Inicialmente foi realizada a análise descritiva da amostra. A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi expressa em frequência acompanhada de seu respectivo intervalo de confiança a 95%. A taxa de mortalidade intra-hospitalar, segundo diferentes características da amostra, foi comparada pelo teste qui-quadrado de Pearson. A expectativa de sobrevivência foi estimada segundo o método de Kaplan-Meier e a comparação das estimativas segundo características da amostra foi realizada pelo teste de log-rank. Valores de p menores que 5% foram considerados significativos. As análises foram realizadas com auxílio do software SPSS v. 20.

O projeto foi submetido ao comitê de ética de ensino e pesquisa do HSPE e registrado com o número CAAE: 83613318.7.0000.5463.

## RESULTADOS

A amostra constituída foi predominantemente masculina (63,5%) com idade média de 70,9 anos e aproximadamente um quarto de octogenários. Aproximadamente 39% dos casos estudados apresentavam componentes infecciosos na etiologia da LRA. A

síndrome cardiorenal e componentes pré-renais também foram etiologias detectadas. Pouco mais de um terço dos pacientes (39,7%) apresentavam gravidade da LRA estágio 3 segundo os critérios do KDIGO. A concentração sérica de creatinina na admissão foi, em média de 1,79  $\pm$  1,0 mg/dL. O tempo decorrido entre a admissão hospitalar e a avaliação da nefrologia foi, em mediana, de 3 dias (entre 0 e 57 dias). A mediana do tempo total de internação foi de 28 dias, conforme Tabela 2.

**Tabela 2** - Características demográficas e clínicas da amostra geral (n = 63)

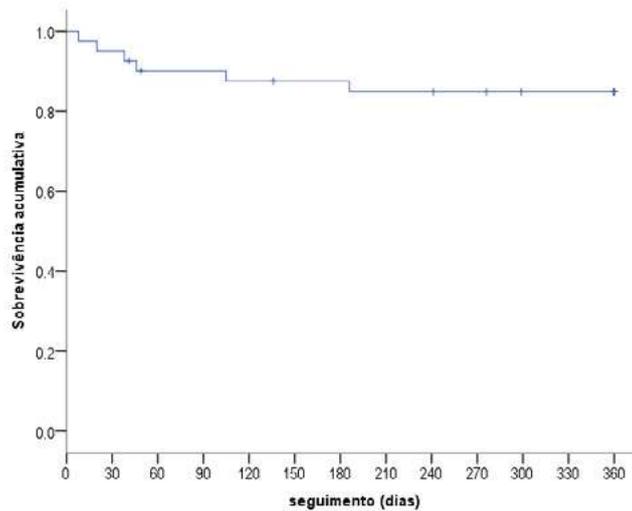
Sexo*	N (%)
Masculino	40 (63,5)
<b>Idade (anos)</b>	
Média $\pm$ DP	70,9 $\pm$ 10,9
< 60 anos	11 (17,5)
60 – 69 anos	15 (23,8)
70 – 79 anos	22 (34,9)
$\geq$ 80 anos	15 (23,8)
<b>Etiologia da LRA <sup>1</sup></b>	
Sepse	25 (39,7)
Hemodinâmica/Isquêmica	12 (19,0)
Cardiorrenal	10 (15,9)
Medicamentos	4 (6,3)
Outras etiologias	8 (12,7)
<b>Gravidade da LRA (KDIGO) <sup>2</sup></b>	
Estágio I	25 (39,7)
Estágio II	11 (17,5)
Estágio III	25 (39,7)
<b>Creatinina basal (mg/dL), média <math>\pm</math> DP<sup>2</sup></b>	1,79 $\pm$ 1,0
<b>Tempo de internação hospitalar (dias) <sup>3</sup></b>	28,0 (4 – 85)
<b>Tempo admissão-avaliação nefrologia (dias) <sup>3</sup></b>	3,0 (0 – 57)

<sup>1</sup> Pode conter mais de um valor por paciente

<sup>2</sup> Valores ausentes, n=2 (3,2%)

<sup>3</sup> Valores em mediana (mín – máx)

Pouco mais de um terço dos pacientes incluídos no estudo (n=22) evoluíram para o óbito durante a internação hospitalar (Tabela 3), o que representa uma mortalidade intra-hospitalar de 34,9% (IC 95% 23,9% - 47,2%). Após a alta hospitalar, a expectativa de sobrevivência da população foi de 90,2% (IC 95% 81,2% - 99,0%) e 84,9% (IC 95% 73,8% - 96,0%), em 90 dias e ao fim do primeiro ano de seguimento, respectivamente (Figura 1).



Seguimento (dias)	0	30	90	180	360
População em risco	41	39	35	33	28
Número de eventos	0	2	4	5	6

Figura 1 - Sobrevida global da coorte após a alta hospitalar.

Apresentados os resultados sobre as taxas de mortalidade intra-hospitalar e de sobrevida em 1 ano, segundo diferentes características da amostra. Os pacientes do sexo feminino e classificados no estágio KDIGO III apresentaram pior prognóstico, porém com significância estatística marginal, conforme apresentado na Tabela 3.

**Tabela 3.** Taxa de mortalidade intra-hospitalar e sobrevida em 1 ano segundo características da amostra.

	N	Mortalidade Intra-hospitalar	P	Sobrevida % 1 ano (IC 95%)	P
<b>Sexo Masculino</b>	40	12 (30%)	0,280	65,9 (50,5 – 81,3)	0,104
<b>Sexo Feminino</b>	23	10 (45,5%)		45,8 (25,1 – 66,5)	
<b>Idade &lt; 67 anos</b>	20	2 (9,1%)	<b>0,010</b>	79,7 (61,5 – 97,9)	0,071
<b>Idade 67 – 75 anos</b>	21	8 (38,1%)		47,6 (25,8 – 69,4)	
<b>Idade ≥ 68 anos</b>	22	12 (54,5%)		49,1 (26,3 – 71,9)	
<b>Etiologia</b>					
<b>Sepse</b>	25	9 (36,0%)	0,884	51,4 (31,2 – 71,6)	0,492
<b>Hemodinâmica/isquêmica</b>	12	3 (25,0%)	0,423	66,7 (39,5 – 93,9)	0,570
<b>Cardiorrenal</b>	10	5 (50,0%)	0,275	58,3 (26,1 – 90,5)	0,795
<b>KDIGO – estágio I</b>	25	7 (28,0%)		66,4 (47,4 – 85,4)	
<b>KDIGO – estágio II</b>	11	3 (27,3%)	0,606	71,6 (44,2 – 99,0)	0,290
<b>KDIGO – estágio III</b>	25	10 (40,0%)		47,7 (28,1 – 67,3)	
<b>Aval. Nefro &lt; 2 dias</b>	20	7 (35,0%)		59,6 (37,4 – 81,8)	
<b>Aval. Nefro 2 – 7 dias</b>	21	7 (33,3%)	0,978	58,5 (35,9 – 81,1)	0,973
<b>Aval. Nefro &gt; 7 dias</b>	22	8 (36,4%)		57,3 (36,0 – 78,6)	

NOTA: vAval. Nefro = Tempo (dias) entre a admissão hospitalar e a avaliação da Nefrologia. Idade e Tempo até avaliação da Nefrologia categorizadas em tercís da distribuição.

## DISCUSSÃO

Nesse estudo avaliou-se a evolução da LRA em pacientes internados em um grande hospital terciário, após o período de internação hospitalar. A LRA é uma síndrome complexa que ocorre em uma ampla variedade de situações, com um espectro de manifestações clínicas que se apresentam desde mínimas elevações de creatinina até a falência renal anúrica. Há ainda um número significativo de barreiras para chegar ao diagnóstico precoce e tratamento efetivo para LRA, como também foi observado no decorrer do acompanhamento desses pacientes<sup>24</sup>.

A amostra foi constituída com predomínio do sexo masculino (63,5%) com idade média de 70,9 anos, e 54,5% apresentavam idade acima dos 68 anos. Mudanças estruturais e funcionais do rim, associadas a doenças crônicas, tornam os idosos mais susceptíveis à lesão renal, por apresentarem menor reserva renal e redução da taxa de filtração glomerular<sup>25</sup>.

Entre as causas de LRA identificadas na amostra destacam-se a infecção (39,7%) e a síndrome cardiorrenal (15,9%), com taxas de mortalidade intra-hospitalar de 36% e 50% respectivamente. Hipertensão arterial e insuficiência cardíaca são fatores de risco para LRA e podem dificultar a recuperação da lesão renal. A LRA associada à sepse é uma complicação comum em pacientes hospitalizados e em estado crítico, o que aumenta o risco de desenvolver doenças crônicas, comorbidades e está associada a mortalidade mais elevada<sup>26-27</sup>.

Em pacientes com choque séptico, a mortalidade em 60 dias é de três a cinco vezes maior naqueles que desenvolvem LRA. Embora esta mortalidade possa ocorrer em função da maior gravidade da sepse, a própria síndrome pode aumentar de forma independente a mortalidade, levando aos distúrbios ácido-base, hidroeletrólítico, acúmulo de fluidos e metabólitos tóxicos, prejudicando as funções dos

neutrófilos, reduzindo a capacidade do paciente recuperar-se da infecção<sup>28</sup>.

Apesar da pouca significância estatística, notou-se que a classificação KDIGO estágio 3 possui uma mortalidade intra-hospitalar de 40% e uma sobrevida após 1 ano menor em relação a KDIGO 1 e 2.

A avaliação da recuperação renal após LRA compreende avaliação da função renal basal, definição e tempo de recuperação. Muitos fatores podem determinar a recuperação, incluindo a reserva funcional renal preexistente, gravidade, duração e episódios repetitivos de LRA. Assim, prevenção da hipoperfusão renal e insultos nefrotóxicos, diagnóstico precoce, tratamento da LRA e acompanhamento próximo são os pilares para promover a recuperação renal. Acompanhamento por um nefrologista logo após a LRA, naqueles que necessitaram de TRS foi associado a uma melhor sobrevida. No entanto, estudos observacionais têm mostrado que a taxa de encaminhamento à nefrologia para acompanhamento pós-LRA é baixo<sup>29</sup>.

Pouco mais de um terço dos pacientes incluídos no estudo (n=22) evoluíram para o óbito durante a internação hospitalar, representando uma mortalidade intra-hospitalar de 34,9%. Após a alta hospitalar, a expectativa de sobrevida da população foi de 90,2% e 84,9%, em 90 dias e ao fim do primeiro ano de seguimento, respectivamente. Isso sugere que, apesar da mortalidade durante a internação ter sido mais elevada, após a alta hospitalar essa mortalidade tende a reduzir, se não considerarmos as diferenças de idade. No entanto, dos pacientes que sobreviveram após a alta, o grupo com faixa etária de 67-75 anos, ainda apresentou uma taxa de mortalidade elevada.

Algumas limitações são observadas neste estudo, especialmente por se tratar de estudo em um único centro, com amostra reduzida para o porte da instituição, observacional e por isso não houve intervenções di-

retas e controle das variáveis estudadas. Os pacientes eram seguidos pelas equipes que o assistiam, sem intervenções diretas do grupo de estudo nas condutas, embora os protocolos institucionais fossem aplicados de maneira uniforme nesses pacientes e seguidos sempre que recebiam a orientação e indicação da equipe médica que o assistia.

Pacientes com LRA tendem a ter piores resultados a médio e longo prazo do que outros pacientes que não desenvolveram essa síndrome. Esta observação sugere a oportunidade para melhorar o atendimento por meio do acompanhamento de pacientes que têm um ou mais episódios de LRA durante as internações. Esses pacientes parecem particularmente frágeis e pode exigir intervenções médicas específicas. A extensão de atendimento exigirá recursos e poderá ser um desafio para muitas instituições. Modelos de previsão de risco que possam identificar pacientes com alto risco de DRC subsequente após LRA podem ser muito úteis no direcionamento de pacientes com maior probabilidade de precisar desse acompanhamento<sup>30-31</sup>.

É inegável a relação da LRA com as condições socioeconômicas do país, porém até o momento, não se tem indicadores precisos e confiáveis para firmar tal conclusão. Com isso, seria de muito valor para a Medicina de nosso país a realização de mais estudos focados nessa área<sup>32</sup>.

## CONCLUSÃO

A amostra desse estudo teve o predomínio de pacientes idosos do sexo masculino. As etiologias mais frequentes foram sepse, síndrome cardiorrenal e hemodinâmica/isquêmica. A mortalidade hospitalar foi elevada e reduziu após a alta (90 dias), porém subiu novamente, especialmente nos idosos com faixa etária maior que 68 anos, ao final do 1º ano de seguimento.

## REFERÊNCIAS

1. Herzog CA, Ma JZ, Collins A. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med.* 1998;339(12):799-805.
2. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):961-73.
3. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis F, Jaber BL. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1482-93.
4. Wu VC, Huang TM, Lai CF, Shiao CC, Liu YF, Chu TS, et al. Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney Int.* 2011;80(11):1222-30.
5. WU VC, Wu PC, Wu CH, Huang TM, Chang CH, Tsai PR, et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4):e000933.
6. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* 2012;82(5):516-24.
7. Bagshaw S, Golstein SL, Ronco C, Kellum JA. Acute kidney injury in the era of big data: the 15(th) Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:5.
8. Haines RW, Fowler AJ, Kirwan CJ, Prowle JR. The incidence and associations of acute kidney injury in trauma patients to critical care: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(1):141-47.
9. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(1):101-7.
10. Jones J, Holmen J, Graauw JD, Javanovich A, Thornton S, Choncol M. Association of

- complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(3):402–8.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012;2(1 Suppl.1):1–138.
  12. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020;97(6):1117–29.
  13. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Räsänen P, Pettilä V. Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2005;31(9):1222–8.
  14. Fortrie G, Geus HR, Betjes MG. The aftermath of acute kidney injury: a narrative review of long-term mortality and renal function. *Crit Care.* 2019;23(1):24.
  15. Liu S, Wang BH, Kelly DJ, Krum H, Kompa AR. Chronic kidney disease with comorbid cardiac dysfunction exacerbates cardiac and renal damage. *J Cell Mol Med.* 2018;22(1):628–45.
  16. Pereira MB, Zanetta DM, Abdulkader RC. The real importance of pre-existing comorbidities on long-term mortality after acute kidney injury. *PLoS One.* 2012;7(10):e47746.
  17. Parikh CR, Coca SG, Wang Y, Masoud FA, Krumholz HM. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2008;168(9):987–95.
  18. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(2):194–202.
  19. Zuk A, Bonventre JV. Acute kidney injury. *Annu Rev Med.* 2016;67:293–307.
  20. Reinstadler SJ, Kronbichler A, Reindl M, Feistritzer HJ, Innerhofer V, Mayr A, et al. Acute kidney injury is associated with microvascular myocardial damage following myocardial infarction. *Kidney Int.* 2017; 92(3):743–50.
  21. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open.* 2015;5(1):e006497.
  22. Shu S, Wang Y, Zheng M, Liu Z, Cai J, Tang C, Dong Z. Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factors in Kidney Injury and Repair. *Cells.* 2019;8(3):207.
  23. Pinheiro KH, Azêdo FA, Areco KC, Laranja SM. Risk factors and mortality in patients with sepsis, septic and non-septic acute kidney injury in ICU. *J Bras Nefrol.* 2019;41(4):462–71.
  24. SILVA GF. A evolução da lesão renal aguda em pacientes de terapia intensiva e o “Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin” (NGAL), 2010 [Dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2011.
  25. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Santo MD, Aneloni G, et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anestesiol.* 2011;77(11):1072–83.
  26. Legrand M, Rossignol P. Cardiovascular Consequences of Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2238–47.
  27. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol. California.* 2015;10(8):1324–31.
  28. Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Acute Kidney Injury. *Lancet.* 2019;394, 2019.

29. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute Kidney Injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention, and treatment. *Kidney Int.* 2019;96(5):1083-99.
30. Silver SA, Siew ED. Follow-up Care in Acute Kidney Injury: Lost in Transition. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(4):246-52.
31. Cooper DS, Claes D, Goldstein SL, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P, Krawczeski CD. Follow-Up Renal Assessment of Injury Long-Term After Acute Kidney Injury (FRAIL-AKI). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(1):21-29.
32. Lombardi R, Ferreiro A, Granado RC, Burdmann EA, Rosa-Diez G, Yu L, et al. EPILAT-IRA Study: a contribution to the understanding of the epidemiology of acute kidney injury in Latin America. *PLoS One.* 2019;14(11):e0224655.

## Impacto da pandemia por COVID-19 na incidência de sangramento digestivo alto varicoso em pacientes inseridos no programa de erradicação de varizes esofágicas

*Impact of the Covid-19 pandemic on the incidence of upper digestive variceal bleeding in patients enrolled in the esophageal varices eradication program*

Ana Paula Toledo Mota, Renato Luz Carvalho, Eli Kahan Foigel, Luiz Roberto Kasuga  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

### RESUMO

O objetivo desse estudo foi avaliar se houve aumento na incidência de sangramento digestivo varicoso em decorrência da pandemia devido à suspensão temporária dos procedimentos endoscópicos eletivos considerando o alto risco de infecção pelo coronavírus. Foram avaliados de forma retrospectiva 122 pacientes inseridos no programa de erradicação de varizes esofágicas (profilaxia primária ou secundária) pelo método de ligadura elástica.

Observou-se pelos dados analisados um aumento estatisticamente significativo no número de sangramento digestivo alto varicoso no período pandêmico em todos os grupos analisados (19% no presente estudo enquanto o risco global de sangramento varia de 5-15%) confirmando o impacto indireto da COVID-19 nos pacientes com varizes esofágicas no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", em São Paulo.

**Descritores:** Endoscopia; Varizes esofágicas; ligadura elástica; pandemias.

### ABSTRACT

The objective of this study was to assess whether there was an increase in the incidence of variceal digestive bleeding as a result of the pandemic due to the temporary suspension of elective endoscopic procedures considering the high risk of infection by the coronavirus. 122 patients enrolled in the esophageal varices eradication program (primary or secondary prophylaxis) using the rubber band ligation method were retrospectively evaluated.

A statistically significant increase in the number of variceal upper gastrointestinal bleeding in the pandemic period was observed in all analyzed groups (19% in the present study while the global risk of bleeding varies from 5-

15%) confirming the indirect impact of COVID 19 in patients with esophageal varices at the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", em São Paulo.

**Keywords:** Endoscopy; esophageal varices; rubber band ligation; pandemics.

#### Correspondência:

Ana Paula Toledo Mota  
E-mail: atoledomota@gmail.com  
Data de submissão: 06/01/2022  
Data de aceite: 21/08/2022

#### Trabalho realizado:

Serviço de Endoscopia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 2º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O assunto COVID-19 parece estar longe de deixar as discussões médicas, especialmente após a retomada do número de casos novos, aumento de óbitos, novas variantes, imposição de restrições à circulação e sobrecarga dos sistemas de saúde, observados desde o início da pandemia. Embora os esforços de vacinação continuem, infelizmente seus efeitos tardarão a chegar, ao menos para o retorno das rotinas de saúde. Nesse cenário, a atenção às condições de saúde seguirá comprometida por mais algum tempo. Um ponto de preocupação é o impacto da pandemia na perda de seguimento ambulatorial dos pacientes com varizes esofágicas que realizam ligadura elástica como profilaxia primária ou secundária para sangramento varicoso. Isso culmina em aumento das taxas de sangramento digestivo varicoso e, em longo prazo, no aumento da mortalidade desses pacientes, como já bem estabelecido na literatura, e dos custos associados à internação hospitalar. A formação de varizes esofágicas ocorre devido ao aumento da pressão portal (>10mmHg) <sup>1</sup>. O sangramento digestivo alto varicoso configura a segunda complicação mais comum no paciente cirrótico e ocorre em 70% dos pacientes com hipertensão portal <sup>1</sup>. As taxas de sangramento correlacionam-se diretamente com a gravidade da disfunção hepática com aumento da mortalidade nesse grupo de pacientes (10-20% em 6 semanas) <sup>2</sup>.

Conforme recomendações do BAVENO VI, a ligadura elástica é uma das alternativas de profilaxia. É recomendada uma sessão a cada 1-2 meses até a erradicação e, na profilaxia secundária, associada a terapia medicamentosa, uma sessão a cada 2 semanas até a erradicação das varizes <sup>3-5</sup>.

## OBJETIVOS

Avaliar se houve aumento na incidência de sangramento varicoso em pacientes que não realizaram sessão de ligadura elástica.

## MÉTODOS

Foram avaliados, em um estudo de coorte retrospectivo, 122 pacientes, inseridos no programa de erradicação de varizes no período de 2020-2021 em um grande centro hospitalar em São Paulo e comparados com a incidência de sangramento descrita na literatura em caso de seguimento adequado (profilaxia primária ou secundária de varizes de esôfago pelo método de ligadura elástica). O método estatístico utilizado foi o teste qui-quadrado e valores de  $P < 0,05$  foram considerados significantes.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 122 pacientes dos quais 98 não apresentaram sangramento digestivo varicoso enquanto 24 apresentaram o desfecho primário analisado. A análise de dados baseada no risco de sangramento comparou três critérios sendo eles calibre da variz, grau de disfunção hepática (Classificação Child-Pugh) e presença de "red spots" (sinal da cor vermelha).

No grupo em que foi analisado o calibre da variz observou-se sangramento de 43% em pacientes com variz de grosso calibre (F3), seguido de 36% em pacientes com variz de médio calibre (F2) e 15% no grupo com variz de fino calibre.

Ao avaliar o grau de disfunção hepática houve sangramento de 45% no grupo Child B ,

29% no grupo Child A e 12,5% no grupo Child C. Houve sangramento em 83% dos pacientes com variz e sinal da cor vermelha e 17% em pacientes com variz sem sinal da cor vermelha.

Observa-se pelos dados analisados que houve um aumento estatisticamente significativo no número de sangramento digestivo alto varicoso no período pandêmico em todos

os grupos analisados, o que confirma o impacto indireto da COVID-19 nos pacientes com varizes esofágicas no serviço em questão.

No presente estudo, houve incidência de sangramento digestivo alto em 19% dos casos, enquanto o risco global de sangramento varia de 5-15%. Os dados demonstraram significância estatística.

**Tabela 1** – Risco de sangramento de varizes esofágicas altas de acordo com os dados da função hepática <sup>(2)</sup>

RISCO GLOBAL DE SANGRAMENTO NA LITERATURA		DADOS OBTIDOS NO ESTUDO
5-15%		19%
GRUPO CONTROLE		GRUPO IAMSPE
Child A	0%	29%
Child B	9%	45%
Child C	12%	12,50%

## CONCLUSÃO

Devido ao risco de contaminação por COVID-19, pacientes inseridos no programa ambulatorial de erradicação de varizes esofágicas, pelo método de ligadura elástica, tive-

ram os procedimentos eletivos adiados, isso impactou no aumento de taxas de sangramento digestivo alto varicoso e na necessidade de realização de terapêutica de urgência.

## REFERÊNCIAS

1. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-31.
2. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Brocchi, E, Caletti, G, Brambilla, G, La Mantia, L, Lupinacci, G, Pisano G, (Col’s), et al. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med.* 1988;319(15):983-89.
3. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46(3):922-38.
4. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet.* 2003;361:952-54.
5. Garcia-Pagan JC, De Gottardi A, Bosch J. Review article: the modern management of portal hypertension- primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(2):178-86.

## Influência do consumo de ácidos graxos, vitamina D e antioxidantes na endometriose: Revisão de literatura

### *Influence of consumption of fatty acids, vitamin D and antioxidants on endometriosis: Literature review*

Rayssa Carvalho Teodoro, Simone Denise David  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

**Introdução:** A endometriose é uma condição inflamatória crônica estrogênio-dependente caracterizada por crescimento de tecido endometrial fora da cavidade uterina. É uma desordem multifatorial com envolvimento genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais. O principal sintoma é a dor pélvica, mas, devido ao caráter inespecífico dos sintomas, o atraso no diagnóstico e a limitada eficácia dos tratamentos vigentes, buscam-se novas formas de controlar a doença, e a alimentação é uma dessas. Vitamina D e ômega-3 parecem ter efeitos sobre mecanismos inflamatórios e de crescimento celular respectivamente, assim como antioxidantes, como vitamina A, C e E, controlam o estresse oxidativo. **Objetivo:** Avaliar a influência de dieta rica em ácidos graxos, vitamina D e antioxidantes na fisiopatologia e no tratamento de endometriose. **Metodologia:** Revisão literária nas bases de dados PUBMED, COCHRANE e LILACS entre 2016 e 2021 com 84 artigos encontrados e, após aplicação de critérios de inclusão e exclusão, 19 artigos foram lidos na íntegra sobre o tema. **Resultados:** Quatro artigos relacionados a ácidos graxos, metade dos quais demonstra aparente redução de dor com este consumo, mas sem significância estatística; um outro artigo não confirmou relação entre consumo de peixes com endometriose e outro evidenciou redução de sintomas algícos com consumo de ácidos graxos, vitamina D e antioxidantes. Em relação a antioxidantes, cinco artigos foram encontrados e todos obtiveram relação positiva entre consumo de antioxidantes e endometriose. Ao passo que 10 artigos abordaram o tema de vitamina D, metade dos quais demonstrou relação entre hipovitaminose D e endometriose, já a outra metade não conseguiu tal confirmação. **Conclusão:** Ácidos graxos poli-insaturados, como ômega-3, parecem reduzir sintomas algícos na endometriose; a vitamina D parece modular a patogênese, sendo a hipovitaminose D um potencial componente de severidade da doença; todavia, devido à heterogeneidade dos estudos, não se pode confirmar essas associações. Por outro lado, antioxidantes têm controle sobre estresse oxidativo e melhoram a sintomatologia da endometriose.

**Descritores:** Endometriose; dieta; dietoterapia; suplementos nutricionais; antioxidantes; vitamina D; ácidos graxos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Endometriosis is a chronic oestrogen-dependent inflammatory condition, characterized by growth of endometrial tissue outside of uterine cavity. It is a multifactorial disorder, involving genetic, hormonal, immunological and environmental factors. The main symptom is pelvic pain, but the often nonspecific symptoms, the delay in diagnosis and limited amount of success of treatment drives the search for new ways to control the disease, such as diet modifications. Vitamin D and omega-3 seems to control inflammatory and cell growth mechanisms respectively; also antioxidants, as vitamins A, C and E, controls the oxidative stress. **Purpose:** evaluate the influence of diet rich in fatty acids, vitamin D and antioxidants in endometriosis Pathophysiology and treatment. **Methods:** Literature review on PUBMED, COCHRANE e LILACS database between 2016 and 2021; 84 articles were found and, after application of inclusion and exclusion criteria, 19 articles remained to be fully analysed. **Results:** Four articles related to fatty acids, half of them with apparently reduction in pain symptom, but without statistical significance; one article didn't confirm relation between fish consumption and endometriosis and another one showed decrease in pain symptoms with fatty acids, vitamin D and antioxidants consumption. About antioxidants, five articles were found and obtained positive relation between antioxidants consumption and endometriosis. Whereas, 10 articles discussed about vitamin D, half of them showed relation between low level of vitamin D and endometriosis and the other half couldn't confirm this correlation. **Conclusion:** Polyunsaturated fatty acids, like omega-3, seems to reduce pain symptoms in endometriosis, vitamin D modulates its pathogenesis and low level of vitamin D may contribute to the severity of the disease. However, due to heterogeneity of studies, these associations can't be confirmed. On the other hand, antioxidants control oxidative stress and decrease pain symptoms in endometriosis.

**Keywords:** Endometriosis; diet; diet therapy; dietary supplements; antioxidants; vitamin D; fatty acids.

### *Correspondência:*

Rayssa Carvalho Teodoro  
E-mail: rayssa.ct@gmail.com  
Data de submissão: 10/02/2022  
Data de aceite: 13/01/2023

### *Trabalho realizado:*

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 4º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição inflamatória crônica estrogênio-dependente que acomete cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva. Estima-se que seja responsável por 20% das consultas ginecológicas e por 45% na redução de produtividade laboral<sup>1-5</sup>.

Definida pela presença de tecido endometrial glandular e/ou estromal fora da cavidade uterina, geralmente acomete a região pélvica, principalmente ovários, tubas uterinas, peritônio e ligamentos uterossacro e largo e raramente pode ser encontrado endométrio ectópico em sítios extra-pélvicos, como cavidade pleural, pele, diafragma. Consequentemente, o tecido endometrial em outras regiões resulta em inflamação e processo cicatricial local<sup>2,5-6</sup>.

Grande parte das mulheres com dor pélvica crônica, em torno de 40-87%, apresentam endometriose, sendo este um dos principais sintomas da doença, com intensidade pior nas adolescentes. Além disso, a endometriose associa-se a dor pélvica, infertilidade, sintomas urinários e psicossociais, como depressão, fadiga e isolamento social. É portanto, uma desordem com efeitos físicos, mentais e sociais, com impacto considerável na qualidade de vida feminina. Além disso, estudos recentes evidenciam maiores taxas de complicações obstétricas nas pacientes com endometriose, como abortamento, parto prematuro e taxas elevadas de cesarianas<sup>1,3-5,7-8</sup>.

O diagnóstico definitivo é feito mediante inspeção da cavidade pélvica para biópsia e análise anatomopatológica. A falta de testes não invasivos precisos, bem como o caráter inespecífico dos sintomas podem causar um atraso de até sete anos ou mais no diagnóstico da doença, se os sintomas surgirem antes dos 19 anos<sup>3,5</sup>.

A etiologia da endometriose permanece incerta. As três principais teorias sobre a fisiopatologia da doença, que são a teoria da

implantação de Sampson, da metaplasia celômica de Mayer e da indução, falharam em determinar o mecanismo de endometriose. Estudos recentes acrescentaram outros dados no desenvolvimento das lesões que favorecem o caráter multifatorial da doença com envolvimento genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais<sup>1,7,9</sup>.

O fluido peritoneal tem um papel fundamental na etiologia da endometriose. Há aumento de inflamação, estresse oxidativo, fatores de crescimento e mediadores de dor à medida que a doença progride<sup>6</sup>. A inflamação crônica parece ter influência importante na patogenia da doença. Os vários mecanismos inflamatórios entre os tipos de endometriose (peritoneal, ovariana e profunda) podem ser tanto causa quanto razão das discrepâncias dos sintomas de infertilidade e dor entre eles<sup>10</sup>.

A eliminação retrógrada de células endometriais no peritônio induz redução de células *T* citotóxicas e *natural killers* e aumento na concentração e ativação de macrófagos no fluido peritoneal, o que pode estimular uma resposta inflamatória com recrutamento local de citocinas inflamatórias, neutrófilos, granulócitos, mastócitos, interleucina 6 (IL-6), fatores de crescimento vascular endotelial (VEGF), fatores de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e, consequentemente, um defeito de "vigilância imunológica", a qual previne a eliminação de debris menstruais. Dessa forma, esse processo imunogênico acaba por promover angiogênese e facilitar implantação e crescimento de células endometriais em sítios ectópicos<sup>10,11-12</sup>.

Os macrófagos, parte do sistema imune inato, são as células predominantes nos fluidos peritoneais de mulheres com endometriose e são uma importante fonte de Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF). O VEGF do inglês: Vascular Endothelial Growth Factor é um tipo de mitógeno que promove angiogênese em condições fisiológicas e patológicas, considerado um fator de sobrevivência para as células endoteliais. Qualquer mudança na ativi-

dade ou inibição de fatores angiogênicos é um gatilho para a implantação e para o desenvolvimento de lesões endometrióticas<sup>8</sup>.

A interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), prostaglandinas, monócito-quimiotático proteína 1 (MCP-1), regulador de quimiocina, células T, TNF $\alpha$ , hormônios, fatores de crescimento, entre outros estão presentes em maiores ou menores quantidades na endometriose e têm influência no processo da doença<sup>13</sup>. Além disso, há um aumento da tolerância imune, autoimunidade, células T helper (Th17), interleucina 17 (IL-17)<sup>2-3, 7-8</sup>, tetraclorodibenzo-dioxina (TCDD), associado ao aumento de receptor arilo hidrocarboneto (AhR). O receptor alfa estrogênico (ER $\alpha$ ) pode exacerbar os sintomas, com o estrogênio também regulando os sintomas pela via receptor beta estrogênico (ER $\beta$ ). Como ambos os receptores estrogênicos são localizados nas mitocôndrias, estas podem ter alterações funcionais significativas na endometriose. O aumento do estresse oxidativo nas células endometriais é compensado pelo aumento da superóxidodismutase mitocondrial (SDO2) mediado pelo ER $\beta$ , que leva ao aumento de fosforilação oxidativa e produção de ATP mitocondriais, bem como ao aumento do citocromo P450 (CYP) 1B1 mitocondrial. O fato de a endometriose apresentar alterações de função mitocondrial, estresse oxidativo e fatores de crescimento, similarmente ao que sucede no crescimento tumoral, leva a crer que há ligação patofisiológica entre ambas as desordens<sup>6</sup>.

Os macrófagos ativos geram um estresse oxidativo, que consiste no aumento de peróxidos lipídicos, a degradação ou formação de produtos originados da interação deles com lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e outras proteínas. Produtos oxidativos de ácidos graxos poli-insaturados como 8-iso-prostano, 13 ou 9 - ácido hidroperoxi eicosatetraenóico (HPETE) e ácido hidroxí eicosatetraenoico (HETE) são conhecidos por aumentarem nociceptores<sup>13</sup>.

Aparentemente a vitamina D reduz a proliferação de fatores inflamatórios e aumenta a apoptose celular assim como ômega-3 reduz os fatores de crescimento e limita a sobrevivência celular, o que pode reduzir a progressão da endometriose<sup>9</sup>.

Evidências recentes de receptores de vitamina D (VDR) e de enzimas de síntese de vitamina D nas diferentes células e tecidos humanos sugerem que este secosteroide lipossolúvel tem um importante papel na saúde humana geral. Ademais, a hipovitaminose D é fator de risco para diversas condições, como doenças autoimunes, inflamatórias e malignas. Nos últimos anos a correlação entre vitamina D e endometriose tem sido reportada na literatura<sup>2</sup>.

Ademais, o estresse oxidativo parece ter implicação no desenvolvimento da doença. Eritrócitos, macrófagos e o transplante de células endometriais apoptóticas pela menstruação retrógrada na cavidade peritoneal podem induzir um estresse oxidativo. Radicais livres de oxigênio (ROS) são intermediários produzidos pelo metabolismo normal do oxigênio e são mediadores inflamatórios conhecidos por modularem a proliferação celular e possuem efeitos deletérios. Os macrófagos ativos atuam na degradação dos eritrócitos, os quais liberam fatores pró-oxidativos e pró-inflamatórios, como heme e ferro, relacionados com a formação dos deletérios ROS<sup>7</sup>.

As células desenvolveram um sistema antioxidante para limitar e desativar os ROS e reparar os danos às enzimas celulares (por exemplo: superóxido dismutase, glutathione peroxidase e catalase), assim como alguns minerais nutricionais, as vitaminas C e E, também têm papel importante na neutralização de ROS<sup>4,6,9</sup>. A Vitamina A parece ter influência na endometriose. Nas células endometriais humanas, foi demonstrado que o ácido retinóico suprime a IL-6 e a expressão de m-RNA<sup>14</sup>. Antioxidantes regulam o estresse oxidativo presente nos processos inflamatórios crônicos. Todos os nutrientes que se mostraram eficazes

no combate da dor relacionada à endometriose possuíam ações anti-inflamatórias ou antioxidantes, e atuam direta ou indiretamente na supressão da resposta inflamatória<sup>3</sup>.

Devido à limitada eficácia do tratamento farmacológico da endometriose e ao caráter crônico da afecção, as pacientes atualmente buscam novas alternativas de controle da doença, isso minimiza a sensação de incapacidade e frustração, assim como ajudam a qualidade de vida das mesmas<sup>3</sup>.

Fatores dietéticos parecem ter papel na etiologia da endometriose por meio da influência nos hormônios esteroides, fatores inflamatórios, imunes e antioxidantes. Dessa forma, cada vez mais pacientes têm buscado tratamentos alternativos dietéticos para controle de seus sintomas<sup>3</sup>. Devido ao crescente interesse acadêmico e populacional sobre este tema, o presente artigo visa analisar

a influência de certos alimentos e nutrientes relacionados à fisiopatologia e sintomatologia da endometriose.

## OBJETIVOS

Avaliar as informações da literatura médica mais recente a respeito da influência de dieta rica em ácidos graxos, vitamina D e antioxidantes na fisiopatologia e no tratamento de endometriose.

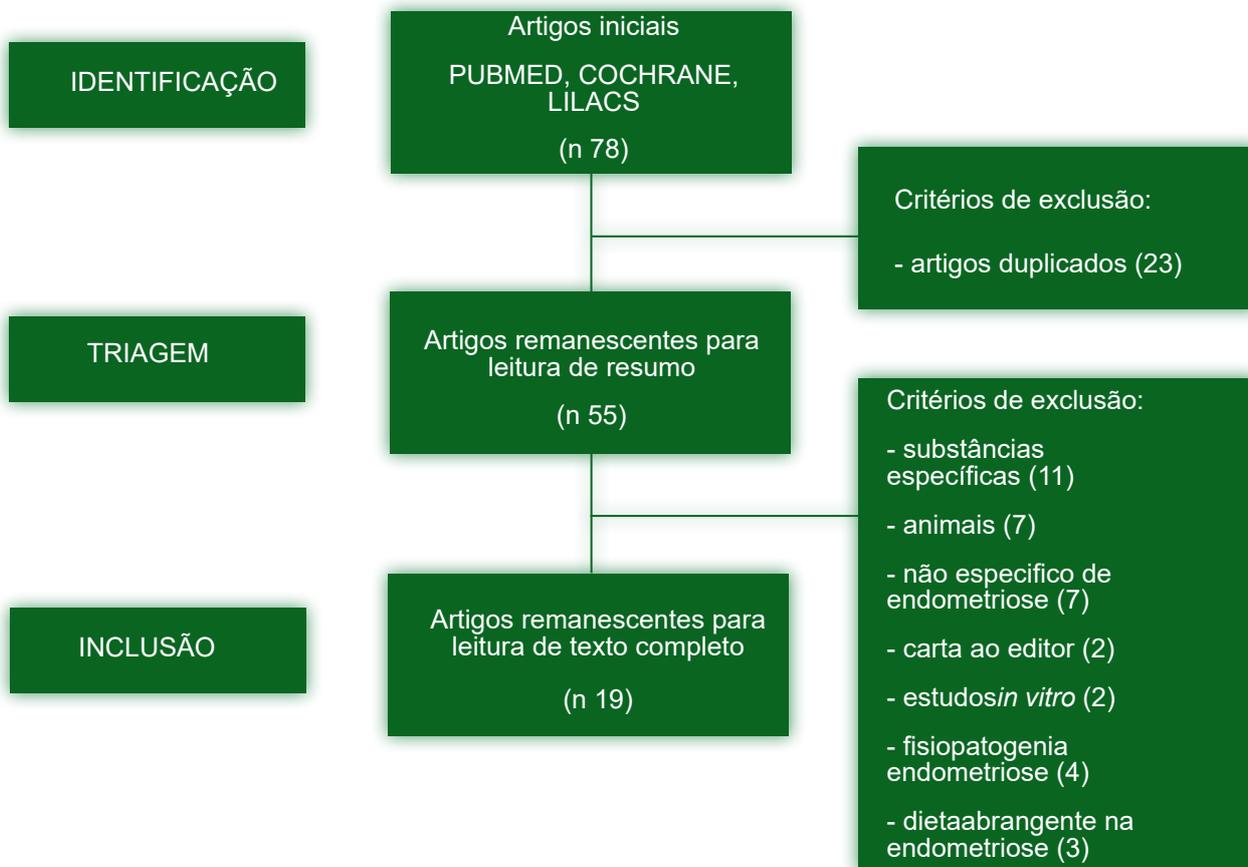
## MÉTODOS

Revisão de literatura nas bases de dados PUBMED, COCHRANE e LILACS com artigos publicados desde 2016 até junho 2021, com a combinação cruzada entre as palavras-chave *endometriosis AND diet OR diet therapy, OR dietary supplements, OR antioxidants, OR vitamin D, OR fatty acids*. Os critérios de inclusão e exclusão utilizados foram listados na tabela abaixo.

**Tabela 1** – critérios de inclusão e exclusão

Característica dos estudos	Inclusão	Exclusão
Participantes	Mulheres na menacme e perimenopausa Endometriose confirmada por cirurgia (laparotomia, laparoscopia)	- Mulheres menopausadas e pré-púberes - Suspeita de endometriose (sintomas clínicos sem confirmação histopatológica) - Sintomas diversos e inespecíficos (infertilidade, dismenorreia, dor pélvica)
Intervenção	Dieta com ácidos graxos, vitamina D e/ou antioxidantes	- Dieta com outros nutrientes (ex: zinco, ferro, magnésio, cálcio) - Dieta abrangente na endometriose - Tratamento hormonal (anticoncepção, análogos GnRH) - Fisiopatogenia da endometriose
Controle	Placebo (ex: azeite de oliva), dieta sem consumo de ácidos graxos, vitamina D e/ou antioxidantes	
Desfecho	Melhora dos níveis séricos de vitamina D, redução de fatores inflamatórios, resposta enzimática	
Desenho	Ensaio clínicos randomizados, casos-controles, coortes, estudos observacionais, revisões sistemáticas, metanálises	- Opinião de especialista, estudos em animais ou <i>in vitro</i>
Tipo de publicação	Artigos completos publicados e disponíveis	Cartas ao editor, diretrizes

Inicialmente foram encontrados um total de 78 artigos sobre o tema. Após a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 19 artigos satisfatórios ao objetivo do trabalho (Figura 1), os quais foram lidos por completo e serão elucidados neste artigo.



**Figura 1** - Informações extraídas dos artigos selecionados, mediante critérios de inclusão e exclusão, serão apresentadas nos resultados em formato de tabelas com especificações por compostos de interesse.

## RESULTADOS

### Ácidos graxos

Em relação aos ácidos graxos, foram analisados três artigos prospectivos (dois de intervenção e um observacional) e uma revisão sistemática, conforme demonstração na tabela 2. Dois ensaios clínicos<sup>1,9</sup> evidenciaram redução da dor com consumo de ácidos graxos, porém sem significância estatística. Uma coorte<sup>14</sup> não evidenciou relação entre consumo de peixes, mariscos e ovos com endometriose, e uma revisão sistemática<sup>3</sup> mostrou redução de sintomas algícos com consumo tanto de ácidos graxos quanto de vitamina D e combinação de vitaminas, antioxidantes, micronutrientes e ácidos graxos, apesar de não obterem mudanças no tamanho e recorrências de endometriomas.

Yamamoto et al.<sup>15</sup>, analisaram que o consumo de carne vermelha, processada ou não, se relacionou com maior taxa de laparoscopia por endometriose. A associação mais forte foi com mulheres sem histórico de infertilidade, e o consumo dose-dependente um fator de risco modificável para endometriose. Não houve associações com peixes, mariscos e ovos. Análises substitutivas sugerem que o consumo destes alimentos ao invés de carne vermelha pode se associar com menor chance de endometriose<sup>15</sup>.

Abokhrais et al.<sup>1</sup> avaliaram o consumo de éster etílico de ácido ômega 3 (O-PUFA) e o de azeite de oliva. Os dois grupos apresentaram tendência de melhora da escala de dor, porém sem diferença estatística significativa entre ambos.

Noodler et al.<sup>9</sup>, tiveram como objetivo principal avaliar mudanças algicas e, em segundo plano, alterações em qualidade de vida e uso de analgésicos em mulheres jovens que fizeram uso de óleo de peixe e vitamina D. Participantes foram similares na pontuação de dor pelo VAS:  $6.0 \pm 1.9$  no placebo,  $7.0 \pm 2.2$  na vitamina D e  $5.9 \pm 2.9$  no óleo de peixe. Nenhuma mudança consistente de padrão de qualidade de vida física ou mental foi vista entre os grupos, e as participantes reportaram uso similar tanto de analgésicos para controle de sintomas da endometriose, quanto de consumo de vitamina D e ômega-3. A suplementação com óleo de peixe teve uma melhora menos significativa (metade da redução da dor na escala VAS) quando comparado aos outros dois grupos. As mudanças não tiveram significância estatística entre os três grupos durante o período de intervenção.

**Tabela 2** – Artigos sobre ácidos graxos

1º autor	Desenho do estudo	N amostra	Intervenção/ controle (dose) ou instrumento da observação	Desfecho	Significância estatística (p)
Yamamoto et al (2018) <sup>15</sup>	Coorte prospectiva	81.908 mulheres do NHSII	Questionário alimentar - carne vermelha processada ou não - aves - peixes, mariscos - ovos	Risco de endometriose pior pelo consumo de carne vermelha e sem relação com peixes, mariscos e ovos	Carne 0.0001 Peixe, marisco e ovo 0.65 0.61 0.09
Abokhrais et al (2020) <sup>1</sup>	Ensaio clínico randomizado	17 mulheres - O-PUFA 16 mulheres - azeite de oliva	O-PUFA (1g ômega-3) Azeite de oliva (2 cápsulas/dia)	Melhora da dor e qualidade de vida, sem diferença estatística entre grupos	Dor: 0.322 e 0.056 Qualidade de vida: 0.67 0.356 0.379
Noodler et al (2020) <sup>9</sup>	Ensaio clínico randomizado	27 mulheres - vitamina D 20 mulheres - óleo de peixe 22 mulheres - placebo	Vitamina D3 (2000ui/dia) Óleo de peixe (1g ômega-3 + EPA + DHA) Placebo (1 cápsula/dia)	Melhora da dor severa, sem diferença estatística entre grupos	Vitamina D3 0.02 Óleo de peixe 0.39 Placebo 0.07
Huijs, Nap (2021) <sup>3</sup>	Revisão Sistemática	112 mulheres (3 estudos) 60 mulheres (4º estudo)	112 mulheres (palmietolamina-EPA - e transpolidatina) 60 mulheres (ácido alfalipóico, EPA, mirra)	3 estudos - Redução da dor 4º estudo - Redução da dor sem influenciar tamanho endometrioma	3 estudos 0.0069 < 0.0001 < 0.001 4º estudo 0.05

Huijs, Nap<sup>3</sup>, concluíram haver redução da dor por meio do consumo de ácidos graxos. Todavia, um estudo de De Leo et al. (2019),<sup>16</sup> mostrou que apesar de haver redução significativa da dor pélvica crônica e dismenorrea, pelo consumo de ácido alfalipólico, palmitoiletanolamida e mirra. Não foi vista diferença de volume cístico.

Na sequência, esta revisão sistemática analisou o consumo de vitamina D. O artigo de Almassinokiani et al.,<sup>5</sup> um estudo duplo-cego randomizado, não obteve diferença estatística na dor entre mulheres que tomaram vitamina D oral e placebo. Já o artigo de Ailawadi et al.<sup>17</sup> mostrou melhora na escala de dor. Contudo, a vitamina D foi oferecida como *add-back-therapy* junto ao cálcio para prevenir perda óssea, em mulheres que estavam sob uso de letrozol e acetato de noretindrona. Desta forma, não há como definir a influência específica da vitamina D no sintoma algico da endometriose<sup>3</sup>.

Por fim, Sesti et al.,<sup>18</sup> fizeram um estudo de análise da combinação na dieta de vitaminas B6, A, C e E, cálcio, magnésio, selênio, zinco, ferro, lactobacilos, ômega-3 e seis ácidos graxos<sup>18</sup>. Houve melhora da dor e qualidade de vida no grupo após cirurgia de endometriose quando comparado com grupo placebo. Efeitos dietéticos foram similares aos efeitos de terapia hormonal. Mas em um subgrupo de mulheres que se submeteram a cistectomia ou adesiólise por endometrioma não houve diferença na recorrência de endometrioma entre os grupos da dieta combinada, do uso de análogo de GnRH e do grupo placebo<sup>3</sup>.

## Antioxidantes

Conforme apresentado na tabela 3, foram avaliados cinco artigos relacionados aos efeitos de antioxidantes na endometriose. Uma revisão sistemática<sup>7</sup> mostrou o aumento de estresse oxidativo e redução de antioxidantes naturais na endometriose,

exceto em pacientes com endometrioma único. Uma coorte<sup>14</sup> evidenciou que o consumo de frutas, principalmente as cítricas, pela presença de  $\beta$ -criptoxantina (um precursor da vitamina A), reduz o risco de endometriose, ao passo que vegetais crucíferos aumentam o risco. Um ensaio clínico<sup>4</sup> mostrou que o consumo de vitamina C e E reduz os marcadores inflamatórios peritoneais e o sintoma de dor pélvica crônica. Um estudo clínico<sup>19</sup> indicou que vitamina C e E em diferentes concentrações e tempos de incubação alteraram a expressão de VEGF nos macrófagos peritoneais, mas sem influenciarem na produção de VEGF. E, por fim, uma revisão literária<sup>6</sup> concluiu que Vitamina A e ATRA, metabólito retinóico, modulam significativamente a fisiopatologia da endometriose.

Scutiero et al.<sup>7</sup>, mostraram que houve aumento da expressão de proteínas que regulam os danos durante inflamação e infecção, como HSP70, que previne interação anormal durante síntese protéica, aumento de peróxidos lipídicos (colesterol total, LDL e triglicérides) e de seus biomarcadores, como malondialdeído. Os peróxidos lipídicos, originados de fosfolipídeos insaturados, glicolipídeos e colesterol, são marcadores de estresse oxidativo e estão elevados na endometriose. Outros marcadores de estresse oxidativo encontrados na endometriose foram 8-hidroxi-2-desoxiguanosina, 8-isoprostano, 8-iso prostaglandina F<sub>2</sub> $\alpha$  e 25-hidroxicolesterol<sup>7</sup>.

Esses peróxidos lipídicos, juntamente com radicais livres e óxido nítrico, estão aumentados nos ovários e corroboram com a presença de oócitos imaturos e pior qualidade de embriões. As células da granulosa têm mais disfunção oxidativa e partículas apoptóticas. O sistema antioxidante é menos ativo na endometriose. A atividade enzimática antioxidante, como superóxido dismutase (SOD), catalase, glutatona peroxidase e redutase foram encontradas em menor quantidade. Além

disso, a atividade não enzimática também está menos expressa. Vitaminas A, C e E estão menos concentradas nos fluidos foliculares que os controles<sup>7</sup>.

**Tabela 3 – Artigos sobre antioxidantes**

1º autor	Desenho do estudo	N amostra	Intervenção/ controle (dose) ou instrumento da observação	Desfecho	Significância estatística (p)
Scutiero et al (2017) <sup>7</sup>	Revisão sistemática	Não se aplica	Marcadores de estresse oxidativo em soro, fluido peritoneal, fluido ovariano, córtex ovariano e tecido endometrial (tópico e ectópico)	Aumento do estresse oxidativo e redução de antioxidantes naturais	Não evidenciado
Harris et al (2018) <sup>14</sup>	Coorte prospectiva (NHSII)	70.835 mulheres	Questionários alimentares	Consumo de frutas, principalmente as cítricas, diminuem risco de endometriose. Vegetais crucíferos aumentam o risco de endometriose.	Frutas 0.16 não linear (0.01) Frutas cítricas 0.004 *0.02 (βcriptoxantina) Vegetais 0.57 *0.03 (crucíferos)
East-Powell, Reid (2019) <sup>4</sup>	Ensaio clínico randomizado	46 mulheres – vitaminas E e C 13 – placebo	1200ui vitamina E +1g vitamina C Placebo	Redução da dor e dos marcadores inflamatórios peritoneais e sintomade dor pélvica crônica	Dor 0.0055 Marcadores inflamatórios -RANTES: 0.002 - IL-6: 0.056 - MCP-1: 0.016
Hossein et al (2019) <sup>8</sup>	Ensaio clínico	20 mulheres – fase proliferativa. 30 mulheres – fase secretora	Incubação: 24h-48h-72h Vitamina C e E50-100µM	Aumento na expressão VEGF, sem aumento de produção nos grupos de vitamina C e E 50µM e 100µM após 72 h. Apesar da insignificância estatística em cada grupo	Vitamina C - 100µM (72h):0.045 - 50µM (72h):0.012 Vitamina E - 50µM (72h):0.002 - 100µM (72h):0.001
Anderson et al (2019) <sup>6</sup>	Revisão literária	Não se aplica	Avaliação de ATRA e vitamina A	Vitamina A e ATRAmulam a fisiopatologia da endometriose	0.01 0.0001-0.001

Harris et al.<sup>14</sup>, analisaram a ingestão de frutas e vegetais em mulheres que foram divididas em grupos de infertilidade prévia, sem infertilidade, tabagistas ou não; uma vez que a infertilidade pode alterar fatores de riscos e diagnóstico de doença assintomática, ao passo que tabagismo piora o estresse oxidativo.

Quando frutas e vegetais foram analisados separadamente, o consumo total de frutas reduziu o risco de endometriose, principalmente para mulheres fumantes. Consumo de três frutas por dia teve redução de 14% no risco, quando comparado com consumo de menos de uma porção por dia. Porém, não houve significância para mais de quatro porções por dia. Quando analisado pelos subgrupos, a associação só foi observada em mulheres sem infertilidade. Sendo o consumo de frutas cítricas, principalmente a laranja, a de maior relação, haja vista que apenas o consumo de  $\beta$ -criptoxantina, presente nas frutas cítricas, foi significativo para reduzir o risco de endometriose. Quanto maior o tempo de consumo, principalmente 4 a 6 anos antes do diagnóstico, melhor o efeito benéfico<sup>14</sup>.

Não houve associação entre o consumo total de vegetais e risco de endometriose. O consumo de vegetais crucíferos (brócolis, couve-flor, repolho e couve de Bruxelas) teve maior risco para endometriose. Apesar de estes vegetais conterem nutrientes já comprovadamente benéficos à saúde e serem uma boa fonte de fibras, podem não ser de fácil digestão e absorção, além de conterem, fermentados, mono-di-polissacarídeos e óleos (FODMAP), que pioram a síndrome do intestino irritável. Vegetais como milho e ervilha também tiveram aumento do risco de endometriose, enquanto folha de alface teve redução. Não houve efeito de vegetais, totais ou específicos, sobre o tabagismo<sup>14</sup>.

East-Powell, Reid<sup>4</sup>, avaliaram a evolução de parâmetros algícos (dor, dispareunia, disquezia, dismenorreia, dor pélvica crônica)

e marcadores inflamatórios no fluido peritoneal. O estudo mostrou redução significativa dos marcadores inflamatórios peritoneais, que poderiam estar relacionados ao desenvolvimento da dor na endometriose. Além disso, a combinação de vitaminas C e E reduziu o sintoma de dor pélvica crônica. Não houve diferença estatística em relação à dismenorreia e dispareunia, apesar dos níveis terem decrescido no grupo de intervenção.

Hosseini et al.<sup>8</sup> mostraram que a expressão e produção de VEGF pela ação das vitaminas C e E foram diversas e, apesar de poderem expressar uma real atuação nos subtipos de VEGF e nos processos regulatórios após tradução, vários fatores estão envolvidos. Todavia, vitamina C e E em diferentes concentrações e tempos de incubação (principalmente após 72 horas nos grupos vitamina C 50  $\mu$ M (micra), vitamina E 50 $\mu$ M e 100 $\mu$ M) alteraram a expressão de VEGF nos macrófagos peritoneais, sem influenciarem na produção de VEGF. Não houve diferença significativa entre vitaminas e nem entre cada variável quando comparados diferentes concentrações e tempos de incubação.

Anderson<sup>6</sup> evidenciou que o ácido all-trans retinoico (ATRA), um metabólito de vitamina A, previne dramaticamente a proliferação de cistos endometriais, além de reduzir a produção local de estradiol. A variação da exposição esteroideal ao longo do ciclo menstrual coordena a expressão dos receptores de retinoides e a síntese de ATRA, o que, por sua vez, modula a síntese de vários fatores alterados na endometriose, incluindo citocinas, conexina-43, matrix de metaloproteínas e integrinas. A biossíntese de ATRA parece estar prejudicada nas lesões de endometriose, além de haver uma redução da proteína tipo 1 de ligação celular ao retinoide (RBP)1.

A vitamina A pode aumentar as vias melatonérgicas, assim como otimizar a função mitocondrial. ATRA previne que o TGF- $\beta$  e

IL-6 induzam as células Th17, favorecendo o aumento das células T regulatórias. Assim, há um papel da vitamina A e de seus metabólitos de ácido retinóico no balanço de citocinas anti e pró-inflamatórias. A regulação dos metabólitos de vitamina A, incluindo ATRA, é conduzida por enzimas endógenas induzidas pelos inibidores histona desacetilase (HDAC)<sup>6</sup>.

Um numeroso subtipo de células imunes está alterado na endometriose, o que inclui células T regulatórias no fluido peritoneal, combinado com o aumento de TGF- $\beta$  e uma relativa redução de células Th17 tanto no fluido peritoneal como no sangue periférico. Essas mudanças possivelmente são relacionadas à severidade da doença. Níveis baixos de metabólitos da vitamina A podem surgir pelo aumento da CYP26. É de se esperar que níveis altos de TGF- $\beta$  nos fluidos peritoneais séricos na endometriose reduzam a CYP26 e aumentem a disponibilidade de vitamina A e seus metabólitos. Isso indica que o aumento das células T regulatórias é coordenado pela maior disponibilidade de metabólitos de vitamina A, o que parece ser uma conexão quebrada na endometriose, possivelmente pela concomitância entre o aumento de atividades pró-inflamatórias e HDAC epigenético<sup>6</sup>.

A baixa produção de vitamina A pré-natal pode alterar significativamente o desenvolvimento intestinal pós-natal, e pode agir como o princípio etiológico, em parte pelo impacto do baixo nível de vitamina A nas vias regulatórias de funções celulares e mitocondriais. Dieta e suplementos que aumentem os níveis circulantes de vitamina A podem trazer benefícios e melhorar alguma disbiose ou permeabilidade intestinais concomitantes<sup>6</sup>.

## Vitamina D

A análise da influência de vitamina D na endometriose foi feita mediante 10 artigos, elucidados nas tabelas 4 e 5. Metade destes,

demonstraram relação entre hipovitaminose D e endometriose, já a outra metade não conseguiu confirmar tal relação.

Almassinokiani et al.<sup>5</sup> avaliaram a redução de dor pélvica aparentemente na endometriose. Todavia, o estudo mostrou níveis significativamente baixos de vitamina D3 séricos nas pacientes com endometriose severa em relação às pacientes com doença moderada e grupo controle, porém, sem efeito estatístico significativo na redução de dor pélvica e dismenorreia.

Ciavattini et al.<sup>19</sup> obtiveram uma correlação linear entre nível sérico de vitamina D e o diâmetro de endometrioma, mesmo após ajuste de confundidores (idade, paridade, menarca, tabagismo, etc) que, no caso deste estudo, não mostrou diferença significativa entre os grupos. A hipovitaminose D mostrou ter um papel no desenvolvimento da endometriose e se correlaciona com a severidade da doença.

Ingles et al.<sup>20</sup>, após tratamento com 1,25(OH)2D3, examinaram a expressão gênica global mediante sequenciamento de última geração, além da análise específica do gene CYP24A1, que é fortemente regulado pela vitamina D nos tecidos de endométrio normal e lesões endometriais.

O sistema de vitamina D parece estar ativado tanto em tecido tópico quanto ectópico na endometriose, como indicado pelo aumento da expressão da CYP24A1 em todas as lesões de endometriose, mas principalmente na cavidade uterina, o que indica que a expressão CYP24A1 está relacionada a sítios estrogênio-dependente<sup>20</sup>.

O tratamento de células de estroma de endometriose com 1,25(OH)2D3 alterou a expressão de vias genéticas relacionadas a neuroangiogênese (a qual tem papel na progressão e estabelecimento de implantes endometriais ectópicos), a motilidade celular e

invasão (pela inibição de genes da família da caderina e da matrix de metaloproteínases). Esses resultados suportam a influência da vitamina D na patogênese da endometriose<sup>20</sup>.

Buggio et al.<sup>12</sup>, mensuraram a dosagem de vitamina D na endometriose. A vitamina D foi categorizada em deficiência severa (<10 ng/mL), deficiência (<20 ng/mL), insuficiência (20-30 ng/mL) e suficiência (>=30 ng/mL). Não houve diferença estatística tanto entre os subgrupos de endometriose, quanto entre cada subgrupo e seu respectivo controle; mesmo com a segregação entre as categorias de vitamina D.

**Tabela 4** – Artigos favoráveis sobre a ação da vitamina D na endometriose

1º autor	Desenho do estudo	N amostra	Intervenção/ controle (dose) ou instrumento da observação	Desfecho	Significância estatística (p)
Ciavattini et al (2016) <sup>19</sup>	Estudo coorte	49 mulheres férteis com endometrioma único.	42 mulheres - Hipovitaminose D 7 mulheres - Nível normal de vitamina D	Há relação entre hipovitaminose D, endometriose ovariana e tamanho de endometrioma	0.03
Ingles et al (2017) <sup>20</sup>	Ensaio clínico	43 amostras tissulares (38 de endometriose e 5 controles)	Aplicação de 1.25 (OH)2D3	Alteração da expressão de vias genéticas relacionadas a neuroangiogênese, à motilidade celular e invasão	CYP24A1 0.01
Cho et al (2019) <sup>11</sup>	Caso-controle	16 mulheres - endometriose 16 mulheres - controles	Nível sérico total elivre 25(OH)D e concentração de VDBP	Redução de níveis séricos totais de 25(OH)D. Sem associação com VDBP e seus polimorfismos	Nível total vitamina D baixo na endometriose 0.017 Nível livre vitamina D similar endometriose X controle 0.858 X 0.961 Concentração VDBP endometriose X controle 0.323
Qiu, et al. (2020) <sup>22</sup>	Metanálise	1763 mulheres 786 - endometriose 977 - controles	Avaliar nível de vitamina D circulantes nas pacientes com endometriose	Hipovitaminose D é potencial risco para endometriose. Pacientes tiveram níveis mais baixos de VD e relação negativa entre VD e severidade da doença	Nível baixo de vitamina D na endometriose 0.02
Pazhohan et al (2020) <sup>23</sup>	Ensaio clínico	34 mulheres	Vitamina D 50.000ui semanais	vitamina D pode mudar a atividade de β-catenina nas células de endometriose	Expressão forma ativa β-catenina 0.000 Tratamento X controle 0.012

**Tabela 5 – Artigos desfavoráveis sobre ação da vitamina D na endometriose**

1º autor	Desenho Do estudo	N da Amostra	Intervenção/ controle (dose) ou instrumento da observação	Desfecho	Significância estatística (p)
Almassinokianiet al (2016) <sup>5</sup>	Ensaio clínico- randomizado	19 – placebo 19 - vitamina D3	Vitamina D3 50.000ui semanais	Sem diferença significativa na severidade de dor pélvica e dismenorrea	Dor 0.24 Dismenorrea 0.45
Buggio et al (2018) <sup>12</sup>	Caso- controle	434 mulheres 217 – controle 90 - endometriose profunda 127 - endometriomas	Nível sérico de vitamina D	Ausência de associação entre nível sérico de vitamina D e tipos de endometriose	Nível médio profunda X endometrioma 0.14 Variação de vitamina D endometriose X controle 0.5
Giampaolino et al (2019) <sup>2</sup>	Revisão literária	43 artigos	Relação entre vitamina D, VDBP, VDR e terapia com vitamina D na endometriose	Vitamina D pode atuar na patogênese endometriose e sua suplementação ter benefício no controle algico, mas ainda é preciso confirmar causa-efeito	Variável 0.004 – 0.97
Kalaitzopoulos et al (2019) <sup>10</sup>	Revisão sistemática	2835 pacientes e 71,049 controles	Ação da vitamina D, VDBP, VDR na endometriose	heterogeneidade e diversidade dos estudos dificulta confirmação de influência da vitamina D na endometriose	Variável <0.001 – 0.63
Baek et al (2019) <sup>21</sup>	Caso- controle	9 mulheres – endometriose moderada 7 mulheres – endometriose severa 16 mulheres – controle	Análise de concentração de 25(OH)D e VDBP	Vitamina D e VDBP não tiveram relação com a severidade da endometriose	Nível total de 25(OH)D X Gravidade de doença < 0.001 Ajuste gravidade e ESR 0.040 ESR e Ca 125 0.051 e 0.004

Em ambos os grupos, a concentração sérica média de vitamina D esteve abaixo do valor normal de referência, o que gera questionamentos sobre a validade do esquema categorizado. Ademais, a baixa de vitamina D pode ser resultado do próprio processo inflamatório da endometriose. Seguindo a linha de analisar a dosagem de vitamina D ainda em mulheres jovens para reduzir este viés, o estudo obteve informações das pacientes sobre exposição solar

na adolescência, porém, também não obteve diferenças estatísticas entre os grupos. Portanto, apesar da grande amostragem, o presente estudo não confirmou uma associação entre vitamina D e diferentes formas de endometriose<sup>12</sup>.

Baek et al.<sup>21</sup> avaliaram relação de mulheres com endometriose moderada (ASRM I/II) e avançada (ASRM III/IV) com concentrações total, livre e biodisponibilidade de 25(OH) D e proteína de ligação de vitamina D (VDBP).

Como marcadores de endometriose severa, a taxa de sedimentação eritrocitária (ESR), que é um índice de inflamação, e o CA 125 aumentaram nos grupos de endometriose. ESR variou entre os três grupos e teve tendência de aumento com a piora da severidade da doença; isso pode se dar pela variação da extensão de destruição tissular que ocorre à medida que a endometriose progride. Somente a proteína C reativa (PCR) não mostrou diferença entre os grupos<sup>21</sup>.

O valor total de vitamina D mostrou tendência a ter uma relação inversa com a severidade da doença. A análise mostrou que houve uma correlação positiva entre o nível sérico de 25(OH) D com a gravidade de endometriose e paridade. Após ajuste estatístico por gravidade e ESR, níveis totais de 25(OH) D e VDBP não foram significativos para relacionarem com severidade da endometriose<sup>21</sup>.

Kalaitzopoulos et al.<sup>10</sup> analisaram a influência da vitamina D no diagnóstico e tratamento da endometriose. Foram 21 estudos, sendo 12 relacionados a metabólitos de vitamina D na endometriose, oito a VDBP, 3 a polimorfismo de VDR e 2 a enzimas reguladoras de vitamina D. Os tecidos analisados foram urina, plasma, tecido endometrial tópico e ectópico, endometrioma e fluido peritoneal.

Há discrepâncias entre os resultados na literatura observada. Ensaio clínico tiveram resultados inconclusivos quanto ao papel no diagnóstico e tratamento da endometriose. Devido à heterogeneidade e diversidade dos presentes estudos, mais pesquisas são necessárias para elucidar a influência da vitamina D nos diversos tipos de endometriose<sup>10</sup>.

Cho et al.<sup>11</sup> mostraram que a gravidade e paridade foram mais baixos em pacientes com endometriose, em contrapartida ESR e CA 125 foram mais altos. Nível sérico total de 25(OH)D foi mais baixo na endometriose que nos controles, porém a vitamina D livre e

biodisponível, concentração e polimorfismos de VDBP não diferiram entre casos e controles; isso evidencia a ausência de associação destes últimos com a endometriose.

O fato de o PCR ter sido encontrado mais baixo e ESR mais elevado pode ser explicado porque a endometriose passa de uma fase aguda para crônica, acompanhada de destruição tissular, como nos casos de malignidade. Neste estudo, apesar de a maioria das mulheres terem deficiência de vitamina D, aquelas com endometriose apresentam concentrações séricas de 25(OH)D mais baixas que o grupo controle, o que favorece a ideia de associação de vitamina D com a patogênese de endometriose<sup>11</sup>.

Giampaolino et al.<sup>2</sup> obtiveram resultados discrepantes. Enquanto alguns artigos mostraram relação entre hipovitaminose D e severidade de endometriose, outros não confirmaram tal relação. Os estudos não conseguiram confirmar a relação de polimorfismos de VDR com endometriose, sugerindo não haver associação com a patogênese dessa doença.

Em relação ao VDBP, alguns estudos mostraram aumento na concentração sérica de VDBP, no fluido peritoneal e na urina de pacientes com endometriose, enquanto outros não conseguiram confirmar tais associações. A presença de VDBP em fluido peritoneal sugere uma ação local e não sistêmica. A secreção urinária favorece uma ação inflamatória subclínica, ainda que não se saiba como e porque há a excreção de VDBP na urina, assim como não há possibilidade de usá-lo, por ora, como marcador diagnóstico<sup>2</sup>.

Quanto à terapia com vitamina D, esta parece ter alguma ação benéfica no controle algico de endometriose moderada a grave, haja vista que vitamina D controla a ação inflamatória pela inibição de prostaglandinas. Além disso, a correlação de GC\*2 e DBP, um polimorfismo de VDBP, vista no estudo de Faserl et al,

pode explicar, pelo menos em parte, a inabilidade de ativação fagocitária dos macrófagos (GcMAF). Uma terapia imuno estimulatória de GcMAF é sustentada por diversos estudos e, possivelmente, uma imunoterapia DBP-MAF em pacientes com alelo Gc\*2 na DBP pode ser um tratamento com potencial curativo ou ao menos regulador da dor, sem interferência na ovulação. Ademais, apesar de imunoterapia ainda ser insuficiente, a ativação de macrófagos por esta via pode ser a base para uma nova era de tratamento da endometriose<sup>2</sup>.

Qiu et al,<sup>22</sup> publicaram estudo em que mulheres com endometriose apresentaram baixos níveis de vitamina D e uma relação inversa entre vitamina D e severidade da doença. A hipovitaminose D mostrou ser um potencial fator de risco para a endometriose, haja vista que pode modificar o microambiente de células endometriais mediante ação inflamatória e desordens imunes, bem como promover angiogênese.

Por fim, Pazhohan et al.<sup>23</sup>, analisaram a expressão gênica e proteica de  $\beta$ -catenina nas mulheres com endometriose. Como resultado, obtiveram uma redução significativa da expressão da forma ativa de  $\beta$ -catenina no grupo intervenção, além da razão atividade/forma total ter demonstrado decréscimo. A vitamina D pode mudar pelo menos em parte, a via combinada Wnt/ $\beta$ -catenina, a qual está mais expressa na endometriose e tem função de estimular implantes endometriais. Essa mudança ocorre por inativação da  $\beta$ -catenina, não por alteração em genes e proteínas da molécula, mas por uma ação pós-translacional<sup>23</sup>.

## DISCUSSÃO

Esta revisão literária propõe apresentar as evidências do papel de ácidos graxos, antioxidantes e vitamina D no manejo dos sintomas algícos e na influência sobre a fisiopatologia da endometriose.

Em relação aos ácidos graxos, o estresse oxidativo gera produção de peróxidos lipídicos, produtos oxidativos de ácidos graxos poli-insaturados. Aumentam nociceptores<sup>13</sup> e cadeias curtas de ácidos graxos que estão presentes na microbiota intestinal<sup>8</sup>. O-PUFA reduz a concentração de triglicérides no plasma, além de regular prostaglandinas e citocinas, importantes fatores reguladores da endometriose, por meio da competição com ômega-6 PUFA na produção de mediadores lipídicos anti-inflamatórios. Além disso, já foi visto que os ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) é um substrato na formação de uma variedade de mediadores anti-inflamatórios<sup>1</sup>.

Dos quatro artigos analisados sobre o tema, dois obtiveram redução da dor na endometriose, porém sem significância estatística<sup>1,9</sup>; um mostrou redução de sintomas algícos (dor e dismenorrea)<sup>3</sup> e outro não mostrou evidência de relação entre a doença com o consumo de peixes, mariscos e ovos<sup>14</sup>, o que contradiz o que a literatura apresentou previamente. Carne vermelha pode reduzir a concentração de SHBG e aumentar estradiol circulante, uma vez que os alimentos de origem animal parecem conter estrogênio ou metabólitos estrogênicos, o que influencia diretamente na concentração sérica de hormônios esteroides. Também influenciam indiretamente pela presença de alto teor de colesterol, principal substrato para a síntese de esteroides<sup>24</sup>. O óleo de peixe reduz níveis circulantes de prostaglandinas e os sintomas inflamatórios e dismenorrea<sup>15</sup>.

Apesar de aparentemente sugerirem, de modo geral, que o consumo de certos ácidos graxos pode ter controle sobre os sintomas algícos, a ausência de significância estatística pode se dar pelo pequeno tamanho amostral dos estudos e pelo uso de placebos ativos, como o azeite, que possui oleocantal, um anti-inflamatório natural, além de ômega 3 e 6. Portanto, mais estudos precisam ser

realizados com maiores amostras e melhor regulação de placebos <sup>1,9</sup>.

Diferentemente, os cinco artigos que abordaram a ação de antioxidantes foram favoráveis à influência destes na endometriose. Nitidamente, a endometriose é um processo inflamatório. Uma revisão evidenciou redução de antioxidantes e atividades não enzimáticas na endometriose, assim como aumento de peróxidos lipídicos e de reguladores inflamatórios, como a HSP70. A suplementação com vitamina C e E reduziu os marcadores inflamatórios, exceto em mulheres com endometriomas únicos, as quais não demonstraram diferenças de estresse oxidativo em relação a mulheres saudáveis <sup>7</sup>. Já outros três estudos prospectivos mostraram que as vitaminas C e E reduzem marcadores inflamatórios, sintomas algícos e, em diferentes concentrações e tempos de incubação, alteram a expressão, mas não a produção, de VEGF nos macrófagos peritoneais. Ademais, o consumo de  $\beta$ -criptoxantinas, presente nas frutas cítricas, têm impacto na endometriose <sup>4,8,14</sup>.

A vitamina E é um antioxidante lipossolúvel que previne a propagação da peroxidação lipídica ao formar um radical de vitamina E. A vitamina C geralmente é indicada para ser usada em associação com a vitamina E porque ajuda na reciclagem dos radicais de vitamina E na molécula original <sup>4</sup>.

De fato, vitaminas E e C têm atividades redutoras e inibitórias de marcadores inflamatórios, como IL1, IL6, MCP-1, os quais podem estar relacionados com a liberação de moléculas indutoras de dor. A vitamina E ainda exerce um efeito anti-inflamatório por inibir a liberação de prostaglandina E2, uma vez que reduz a atividade da ciclo-oxigenase e transformação do ácido araquidônico <sup>4</sup>.

Além disso, vitaminas podem induzir a expressão da subunidade alfa do fator-1 induzido por hipóxia (HIF-1 $\alpha$ ) e seus genes alvo, como VEGF. A resposta do HIF-1 $\alpha$  no VEGF foi

responsável pela indução da ativação do gene VEGF pela vitamina. O que pode ser a causa do aumento da expressão e produção de VEGF em tratamentos com vitaminas <sup>8</sup>.

Outra revisão demonstrou a ação da vitamina A e seus metabólitos retinóicos, como ATRA, no balanço de citocinas anti e pró-inflamatórias e na coordenação do sistema imune. A biossíntese de ATRA está reduzida na endometriose, e a baixa produção de vitamina A pré-natal pode impactar nas vias regulatórias de funções celulares e mitocondriais intestinais pós-natais, sendo um princípio patofisiológico da endometriose<sup>6</sup>.

Já foi visto previamente que retinóides podem ter papel na alteração da produção aberrante de citocinas na endometriose, como o ácido retinóico, que, em dose e tempo-dependentes, atua na supressão de translação e transcrição de moléculas de IL6. Além disso, o VEGF contribui para a angiogênese de lesões endometrióticas, e o ácido retinóico pode suprimir proteínas e mRNA de VEGF. As frutas cítricas, com alto teor de  $\beta$ -criptoxantinas, aumentam a concentração sérica de retinóis, o que vai ao encontro dos resultados da revisão<sup>14</sup>.

Quanto à vitamina D, metade dos artigos demonstraram relação entre hipovitaminose D e endometriose e a outra metade não. Os resultados discrepantes entre si ocorreram provavelmente pela diferença populacional entre estudos, pequena amostragem e deficiência basal mundial de vitamina D.

Uma coorte<sup>16</sup> apresentou relação entre hipovitaminose D e diâmetro de endometrioma, e com a severidade da endometriose. Um ensaio clínico <sup>20</sup> evidenciou que a vitamina D tem influência na patogênese da endometriose, por alterar neuroangiogênese, motilidade celular e invasão. Um caso-controle<sup>11</sup> mostrou relação de baixos níveis séricos de vitamina D com endometriose, apesar de não ter tido associação confirmada de VDBP e seus polímeros

fismos. Uma revisão literária<sup>2</sup> demonstrou que a terapia com vitamina D parece ter ação benéfica sobre endometriose, sendo que VDBP e alguns de seus polimorfismos parecem atuar de forma local e subclínica na inflamação da endometriose. Por fim, um ensaio clínico<sup>23</sup> comprovou que a vitamina D pode modular ação de  $\beta$ -catenina.

Do outro lado, um ensaio clínico<sup>5</sup> evidenciou hipovitaminose D, porém sem efeito estatístico na redução de dor pélvica crônica e dismenorrea. Um caso-controle<sup>12</sup> não conseguiu comprovar relação de endometriose com diferentes níveis de vitamina D. Um estudo observacional<sup>21</sup> mostrou que, apesar de haver uma relação positiva entre vitamina D e endometriose, após ajustes estatísticos, os níveis totais de 25(OH)D e VDBP não foram significativos para mostrarem relação com severidade da endometriose. Em uma revisão sistemática<sup>10</sup>, apesar de vários artigos terem mostrado relação da endometriose com enzimas de vitamina D, como VDR e VDBP, outros foram inconclusivos para confirmá-las. Tal discrepância impede afirmar análise causa-efeito entre vitamina D e a doença. Os estudos analisados sugerem um potente papel do VDBP na patofisiologia da endometriose. A alta expressão de enzimas de vitamina D nas células endometriais de pacientes com endometriose favorece a ideia de uma ação autócrina e parácrina, ao invés do clássico efeito endócrino da vitamina D<sup>10</sup>.

Por fim, uma metanálise<sup>22</sup>, devido à heterogeneidade dos estudos, principalmente devido a diferenças na severidade de endometriose, no tamanho amostral de cada estudo e no uso prévio de hormônios, não conseguiu confirmar relação entre vitamina D e endometriose, apesar de alguns artigos mostrarem hipovitaminose D como potencial fator de risco para a doença. Mulheres com uso prévio de hormônios e amostragens pequenas (menos de 100 participantes) mostraram menores taxas de vitamina D. A infertilidade

pode ser um viés de confusão, uma vez que a vitamina D teve uma associação negativa com risco de infertilidade e níveis de hormônio anti-mulleriano. Além da heterogeneidade, houve falta de dados sobre hábitos de exposição solar, características fenotípicas, tipos de pele e outros elementos de confusão relacionados à vitamina D. E não foi possível analisar os níveis basais de vitamina D nas mulheres com diversos tipos de endometriose e nas inférteis<sup>22</sup>.

A vitamina D é um pró-hormônio lipofílico esteroide e grande parte advém do colesterol, o 7-dehidrocolesterol, produzido na pele a partir da exposição solar. Inicialmente é um composto inativo que, para se tornar ativo, precisa ser hidroxilado, primeiramente no fígado para a forma 25-hidroxivitamina-D3 (25(OH)D) pela 25- hidroxilase e, em um segundo momento, nos rins, pela 1 $\alpha$ -hidroxilase, para a forma ativa 1.25-hidroxivitamina-D3, também chamado de calcitriol. Essas hidroxilações ocorrem por intermédio de enzimas da família do gene CYP, principalmente o citocromo p450. E a 1 $\alpha$ -hidroxilase é expressa tanto em endométrio tópico quanto ectópico<sup>12</sup>.

Devido sua composição lipofílica, a vitamina D precisa ser transportada no plasma mediante proteínas de ligação, sendo a principal o VDBP, um componente grupo- específico ou globulina-Gc, produzida no fígado e dependente dos níveis de estrogênio<sup>2,24</sup>. Em segundo plano, é transportada ligada à albumina e menos de 1% está livre na circulação. Estas duas últimas são consideradas as formas biodisponíveis de vitamina D<sup>11,21</sup>.

Além de ser importante no transporte de vitamina D, a VDBP é crucial na conversão para sua forma ativa e na reabsorção de seus metabólitos pelos rins. Além disso, atua como ativador de macrófagos e marcadores inflamatórios e seus níveis variam de acordo com resistência insulínica, inflamação, gestação e doenças hepáticas e renais<sup>21</sup>. VDBP liga-se a diversas formas de vitamina D, ergocalciferol (vitamina D2), colecalcife-

rol (vitamina D3), calcifediol (25(OH)D) e calcitriol (1,25(OH)2D3). A VDBP também tem ação de modular o sistema imune, atividade osteoclástica, quimiotaxia e transporte de ácidos graxos<sup>11</sup>.

Além disso, a forma ativa da vitamina D é mediada principalmente pelo receptor de VD (VDR), que pode coativar reguladores de transcrições de genes alvos envolvidos não somente na homeostase de cálcio e fósforo, mas também na proliferação e diferenciação celular e resposta imune. VDR é expressa no esqueleto, sistema imune (linfócitos B e T, células de Langerhans e monócitos), paratireoides e órgãos reprodutivos. Há várias evidências que corroboram com a ação da forma ativa de vitamina D nos ovários e endométrio<sup>25</sup>. O endométrio, além de ser um alvo para 1,25(OH)2D3, também é um sítio de síntese deste composto ativo<sup>20</sup>. A vitamina D tem papel na regulação do crescimento normal celular e do sistema imune em processos inflamatórios crônicos. Aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias e reduz pró-inflamatórias, induz apoptose e supressão de angiogênese<sup>5,19</sup>.

A principal via genômica responsável pela ação antiproliferativa e antineoplásica da vitamina D é a regulada pelo VDR. Uma questão a ser respondida ainda é se a expressão de VDR é causa ou efeito da endometriose. O polimorfismo de VDR não foi totalmente elucidado. VDBP, além do seu papel primordial de transporte de vitamina D e seus metabólitos, também já foi visto ser um potente ativador de macrófagos<sup>10</sup>.

Pacientes com endometriose também mostraram ter maior concentração de níveis séricos de 25(OH)D, 1,25(OH)2D3, 1 $\alpha$ -hidroxilase, além de níveis mais altos de DBP urinário<sup>20</sup>.

A  $\beta$ -catenina tem papel na ligação célula-célula e na sinalização intracelular, combina E-caderina ao citoesqueleto para manter a estrutura tecidual. Também é o

principal mediador da via Wnt/ $\beta$ -catenina. Por diferentes mecanismos, a vitamina D regula a ativação Wnt/ $\beta$ -catenina. Um estudo recente mostrou o aumento de CD44, um gene alvo de Wnt, nas células endometriais de pacientes com endometriose. Após a suplementação com vitamina D, a expressão gênica e proteica de CD44 reduziu, além de reduzir a liberação de CD44 das superfícies celulares para o fluido endometrial<sup>23</sup>.

A diversidade de parâmetros estatísticos, a variabilidade amostral e a heterogeneidade de medidas de efeitos e significância estatística dos artigos analisados dificultam uma avaliação precisa sobre a influência dos nutrientes na endometriose.

## CONCLUSÃO

Ácidos graxos poli-insaturados, como ômega-3, parecem ter uma influência na redução dos sintomas algícos da endometriose, porém são necessários novos estudos com amostragens maiores para confirmação estatística desta relação. A vitamina D aparentemente modula a patogênese da endometriose, sendo a hipovitaminose D um componente de severidade da doença e a terapia com este pró-hormônio um potencial tratamento de controle dos sintomas algícos. Todavia, devido à heterogeneidade dos estudos, ainda há divergências na literatura quanto a sua atuação. Por outro lado, antioxidantes, como vitamina C, E e A, mostraram importante controle de marcadores inflamatórios e estresse oxidativo, bem como potencial redução de sintomas algícos na endometriose.

A diversidade de conclusões entre os artigos deve-se, além da pequena amostragem de alguns estudos, aos critérios de avaliação e estatísticas diversos entre eles. Novos estudos com unificação de critérios e maior abrangência amostral devem ser realizados para uma correlação melhor destes nutrientes com a fisiopatogenia e o controle dos sintomas da endometriose.

## REFERÊNCIAS

1. Abokhrais IM, Denison FC, Whitaker LH, Saunders PT, Doust A, Williams LJ, Horne AW. A two-arm parallel double-blind randomised controlled pilot trial of the efficacy of Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT1). *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0227695.
2. Giampaolino P, Della Corte L, Foreste V, Bifulco G. Is there a Relationship Between Vitamin D and Endometriosis? An Overview of the Literature. *Curr Pharm Des*. 2019;25(22):2421- 27.
3. Huijs E, Nap A. The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(2):317-28.
4. East-Powell M, Reid R. Medical synopsis: antioxidant supplementation may support reduction in pelvic pain in endometriosis. *Adv Integr Med*. 2019;6(4):181- 82.
5. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-dodaran M, Akbari P, Pazouki A. Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial. *Med Sci Monit*. 2016; 22:4960–66.
6. Anderson G. Endometriosis Pathoetiology and Pathophysiology: roles of vitamin A, estrogen, immunity, adipocytes, gut microbiome and melatonergic pathway on mitochondria regulation. *Biomol Concepts*. 2019;10(1):133-149.
7. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7265238.
8. Ansariniya H, Hadinedoushan H, Javaheri A, Zare F. Vitamin C and E supplementation effects on secretory and molecular aspects of vascular endothelial growth factor derived from peritoneal fluids of patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):113742.
9. Nodler JL, DiVasta AD, Vitonis AF, Karevicius S, Malsch M, Sarda V, et al. Supplementation with vitamin D or  $\omega$ -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(1):229-36.
10. Kalaitzopoulos DR, Lempesis IG, Athanasaki F, Schizas D, Samartzis EP, Kolibianakis EM, Goulis DG. Association between vitamin D and endometriosis: a systematic review. *Hormones (Athens)*. 2019;19(2):109-21.
11. Cho MC, Kim JH, Jung MH, Cho IA, Jo HC, Shin JK, et al. Analysis of vitamin D-binding protein (VDBP) gene polymorphisms in Korean women with and without endometriosis. *Clin Exp Reprod Med*. 2019;46(3):132-39.
12. Buggio L, Somigliana E, Pizzi MN, Dridi D, Roncella E, Vercellini P. 25-Hydroxyvitamin D Serum Levels and Endometriosis: results of a case-control study. *Reprod Sci*. 2019;26(2):172-77.
13. Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, Dominguez C, Parthasarathy S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Transl Res*. 2013;161(3):189-95.
14. Harris HR, Eke AC, Chavarro JE, Missmer SA. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2018;33(4):715-27.
15. Yamamoto A, Harris HR, Vitonis AF, Chavarro JE, Missmer SA. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(2):178.e1- 178.e10.
16. De Leo V, Cagnacci A, Capelli V, Biasioli A, Leonardi D, Seracchioli R. Role of a natural integrator based on lipoic acid, palmitoiletanolamide and myrrhin in the treatment of chronic pelvic pain and endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2019;71(3):191-95.
17. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril*. 2004;81(2):290-96.

18. Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, Marziali M, Bollea MR, Piccione E. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):72-77.
19. Ciavattini A, Serri M, Delli Carpini G, Morini S, Clemente N. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(2):164-67.
20. Ingles SA, Wu L, Liu BT, Chen Y, Wang CY, Templeman C, Brueggmann D. Differential gene expression by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in an endometriosis stromal cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:223-27.
21. Baek JC, Jo JY, Lee SM, Cho IA, Shin JK, Lee SA, et al. Differences in 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein concentrations according to the severity of endometriosis. *Clin Exp Reprod Med.* 2019;46(3):125-31.
22. Qiu, Y, Yuan S, Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(1):141-52.
23. Pazhohan A, Danaei-Mehrabad S, Mohamad-Rezaei Z, Amidi F, Khodarahmian M, Nashtaei MS, et al. The Modulating Effects of vitamin D on the activity of  $\beta$ -catenin in the endometrium of women with endometriosis: a randomized exploratory trial. *Gynecol Endocrinol.* 2020;37(3):278-82.
24. Brinkman MT, Baglietto L, Krishnan K, English DR, Severi G, Morris HÁ, et al. Consumption of animal products, their nutrient components and postmenopausal circulating steroid hormone concentrations. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(2):176-83.
25. Cermisoni G, Alteri A, Corti L, Rabellotti E, Papaleo E, Viganò P, Sanchez AM. Vitamin D and Endometrium: a systematic review of a neglected area of research. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2320.

## Fisioterapia aquática no tratamento de osteoartrite de joelho em idosos

### *Aquatic physiotherapy in the treatment of knee osteoarthritis in the elderly*

Fábio Eiji Matsuda, Giulia Corrieri Baldrati, Murilo César dos Santos, Barbara Bittencourt Noal Aulicino  
Centro Universitário São Camilo  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

**Introdução:** A osteoartrite de joelho é uma doença crônico-degenerativa que, clinicamente, está associada à dor, rigidez, deformidade e perda da capacidade funcional. A hidroterapia se mostra um método de tratamento interessante para ser utilizado neste grupo, por conta da analgesia promovida pela água, por apresentar um ambiente mais seguro, e pela diminuição do peso nas articulações. **Objetivo:** Analisar os efeitos de hidroterapia no tratamento de osteoartrite de joelho em idosos por intermédio de uma revisão de literatura. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa qualitativa de levantamento bibliográfico de ensaios clínicos. Foram buscados artigos científicos nas bases de dados: PubMed, SciELO e PEDro, com os descritores *physiotherapy, hydrotherapy, knee osteoarthritis, elderly, older*. Foram utilizados os operadores booleanos *AND* e *OR*, e incluídos os trabalhos publicados no período de 2017 a 2022, nos idiomas inglês e português, que relacionavam a osteoartrite de joelho com a fisioterapia aquática como tratamento. Não foram incluídos estudos envolvendo procedimentos cirúrgicos e tratamentos medicamentosos envolvendo os ensaios clínicos randomizados. **Resultados:** Um total de 24 trabalhos foram identificados para a revisão, sendo utilizados, 5 PubMed, 1 na SciELO, e 3 na PEDro, totalizando 9 artigos. Foram avaliados os seguintes aspectos: dor, amplitude de movimento, funcionalidade, rigidez articular, marcha e equilíbrio. **Conclusão:** A hidroterapia é um tratamento eficaz para osteoartrite de joelho em idosos.

**Descritores:** Osteoartrite do joelho; hidroterapia; idosos; fisioterapia.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Knee osteoarthritis is a chronic degenerative disease that is clinically associated with pain, stiffness, deformity and loss of functional capacity. Hydrotherapy is an interesting treatment method to be used in this group, due to the analgesia promoted by water, for presenting a safer environment, and for the reduction of weight in the joints. **Objective:** To analyze the effects of hydrotherapy in the treatment of knee osteoarthritis in the elderly through a literature review. **Methods:** This is a qualitative research of bibliographic survey of clinical trials. Scientific articles were searched in the following databases: PubMed, SciELO and PEDro, with the descriptors *physiotherapy, hydrotherapy, knee osteoarthritis, elderly, older*. The Boolean operators *AND* and *OR* were used, and studies published from 2017 to 2022, in English and Portuguese, which related knee osteoarthritis with aquatic physiotherapy as a treatment. Studies involving surgical procedures and drug treatments involving randomized clinical trials were not included. **Results:** A total of 24 works were identified for the review, of which 5 were PubMed, 1 in SciELO, and 3 in PEDro, totalizing 9 articles. The following aspects were evaluated: pain, range of motion, functionality, joint stiffness, gait, and balance. **Conclusion:** Hydrotherapy is an effective treatment for knee osteoarthritis in the elderly.

**Keywords:** Osteoarthritis of the knee; hydrotherapy; aged; physical therapists.

#### Correspondência:

Murilo César dos Santos  
E-mail: murilo.santos00@outlook.com  
Data de submissão: 31/10/2022  
Data de aceite: 08/02/2023

#### Trabalho realizado:

Centro Universitário São Camilo  
Endereço: Av. Nazaré, 1501 - Ipiranga - CEP: 04263-200, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A osteoartrite é uma afecção degenerativa, que acomete o tecido articular, pode levar à degradação da cartilagem, remodelação óssea, formação de osteófitos e inflamação sinovial. Causa sintomas como dor, rigidez, inchaço e perda da função articular normal. Afeta principalmente as articulações que sustentam o peso do corpo, como joelhos e quadris<sup>1</sup>. É o diagnóstico mais comum de condições que afetam as articulações. Espera-se que se torne a quarta principal causa de incapacidade em todo mundo a partir de 2020. Do total de casos de osteoartrite, 83% correspondem à osteoartrite de joelho<sup>2</sup>.

Dentre as repercussões funcionais dessa condição, incluem-se a dificuldade de realizar atividades básicas de vida diária, e isso se dá tanto pelas modificações na articulação, quanto por outras alterações teciduais, como instabilidade em tendões e ligamentos (que podem predispor à osteoartrite) e fraqueza da musculatura que afeta o joelho<sup>3</sup>.

Existem atualmente diversos tratamentos para a osteoartrose de joelho como medicamentoso e cirúrgico (tipo osteotomias), que são realizadas para correção das deformidades causadas pela doença. Em casos mais graves como desvio em valgo ou em varo, anteriorização da tíbia em relação ao fêmur e comprometimento grave dos compartimentos articulares do joelho, é realizada a artroplastia total do joelho<sup>4-5</sup>.

O tratamento fisioterapêutico tem como principal objetivo a manutenção ou recuperação da funcionalidade, através do alívio e manejo da dor, fortalecimento muscular, aumento da mobilidade articular, e educação em saúde. Dentro do âmbito da reabilitação, as técnicas encontradas atualmente na literatura envolvem principalmente recursos da cinesioterapia, eletroterapia, hidroterapia e terapia manual<sup>1</sup>.

A hidroterapia mostra ser um método de tratamento interessante para essa patologia,

por conta dos princípios físicos da água os quais podem ser utilizados para beneficiar o paciente. Sendo assim, pode-se promover além da analgesia, diminuição de sobrecarga nas articulações, e promover um ambiente seguro, situação na qual o paciente sente-se mais confiante em realizar os movimentos.

Por ser um mal ao mesmo tempo comum e incapacitante, considera-se importante a pesquisa para tratamentos eficazes de osteoartrite. Nesse sentido, este trabalho tem como objetivo analisar a eficácia da hidroterapia no tratamento de osteoartrite de joelho em idosos a partir da busca em informações encontradas na literatura.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura baseada na pesquisa de ensaios clínicos randomizados acerca da eficácia da intervenção hidroterapêutica no tratamento de osteoartrite de joelho em idosos. Foi realizada uma pesquisa qualitativa de levantamento bibliográfico, em que se buscou artigos científicos nas bases de dados: PubMed, SciELO, PEDro, com os descritores *physiotherapy*, *hydrotherapy*, *knee osteoarthritis* e *elderly*. Foram excluídos os estudos que envolviam procedimentos cirúrgicos e tratamento medicamentoso, e incluídos os ensaios clínicos randomizados, publicados no período de 2017 a 2022, nos idiomas inglês e português.

## RESULTADOS

Um total de 24 artigos foram identificados em três base de dados, sendo elas PEDro, PubMed e Scielo. Após remover artigos duplicados e revisar os títulos, foram aplicados os critérios de exclusão: estudos envolvendo procedimentos cirúrgicos e tratamentos medicamentosos. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, realizados entre 2017 e 2022, que abordavam a hidroterapia como tratamen-

to para osteoartrite em idosos, e, após, permaneceram selecionados 9 estudos publicados em inglês, que foram conduzidos no Brasil, Turquia, Finlândia, Austrália, Reino Unido e Irã. Os mesmos estão descritos no Tabela 1.

**Tabela 1** - Características dos estudos incluídos.

Título/ Ano de publicação	Objetivo	Resultados
Hydrotherapy improves pain and function in older women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, <sup>6</sup> 2017	Avaliar o impacto da hidroterapia na dor, função e força em idosos com osteoartrite de joelho.	A hidroterapia teve efeito na dor, na função e desempenho muscular (na potência flexora e resistência extensora de joelho) quando comparado a um programa educacional.
Effectiveness of aquatic exercises compared to patient-education on health status in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, <sup>7</sup> 2018	Comparar a eficácia dos exercícios aquáticos com a educação do paciente em indivíduos com osteoartrite de joelho.	Exercícios aquáticos, foram superiores em melhorar a função e a dor em indivíduos com osteoartrite do joelho quando comparados com a educação do paciente. Os resultados foram positivos após o tratamento e após Wo acompanhamento de três meses.
Effects of high intensity resistance aquatic training on body composition and walking speed in women with mild knee osteoarthritis: a 4-month RCT with 12-month follow-up <sup>8</sup> ; 2017	Investigar os efeitos da terapia aquática na composição corporal e velocidade de caminhada em mulheres com osteoartrite de joelho, após a intervenção e após 12 meses de acompanhamento.	Os achados mostram que um programa de treinamento com alta intensidade diminui a massa gorda e melhora a velocidade de caminhada. Após 12 meses de acompanhamento apenas a melhoria na velocidade da marcha foi mantida.
Force during functional exercises on land and in water in older adults with and without knee osteoarthritis: Implications for rehabilitation <sup>9</sup> ; 2019	Comparar a força de reação vertical do solo durante agachamentos, exercícios de panturrilha e saltos em idosos com e sem osteoartrite de joelho em terra e na água.	Agachamentos, exercícios de panturrilha e saltos apresentam maior força na terra em comparação com o exercício na água. Exercícios em maior velocidade demonstram pico de força significativamente maior em todas as condições ambientais. Além disso, exercícios na água são menos dolorosos do que em terra para pessoas com osteoartrite do joelho.
Aquatic therapy for people with persistent knee pain: A feasibility study <sup>10</sup> ; 2017	Avaliar a viabilidade da terapia aquática para pessoa com dor persistente no joelho.	O estudo mostrou que um ensaio clínico controlado randomizado de um programa de terapia aquática é clinicamente praticável e viável para pessoas com dor persistente no joelho.
Aquatic physiotherapy in the functional capacity of elderly with knee osteoarthritis <sup>11</sup> ; 2021	Analisar o efeito de um programa estruturado de fisioterapia aquática na capacidade funcional e mobilidade de idosos com OA.	Melhorias significativas na dor, rigidez, capacidade funcional, tempo de marcha e mobilidade, foram observadas nos idosos com OA de joelho quando comparados aos participantes que não receberam nenhum tratamento fisioterapêutico.

Título/ Ano de publicação	Objetivo	Resultados
Randomized controlled trial of aquatic exercise for treatment of knee osteoarthritis in elderly people <sup>12</sup> ; 2019	Avaliar o efeito da fisioterapia aquática no tratamento de dor, marcha e equilíbrio pacientes idosos com osteoartrite de joelho.	Houve diferença significativa na dor comparando o grupo intervenção com o grupo controle. Além disso, apresentou-se melhora no equilíbrio estático e dinâmico, e na cadência e comprimento do passo durante a marcha.
Randomized controlled trial of aquatic cycling for treatment of knee osteoarthritis in elderly people <sup>13</sup> ; 2020	Avaliar os efeitos do ciclismo aquático na dor, função e força muscular de pacientes idosos com osteoartrite de joelho.	Houve diferença significante em todos os aspectos avaliados comparando grupo intervenção no início e no fim do estudo. Não houve diferenças estatisticamente significantes ao comparar os grupos, porém notou-se melhora dos aspectos avaliados a favor do grupo intervenção.
Effect of balneotherapy on pain and fatigue in elderly with knee osteoarthritis receiving physical therapy: a randomized trial <sup>14</sup> ; 2019	Comparar a eficácia da balneoterapia associada à fisioterapia com a fisioterapia sozinha para o tratamento de pacientes com 65 anos ou mais com osteoartrite do joelho.	A balneoterapia associada aos exercícios da fisioterapia foi mais efetiva do que a fisioterapia isolada para redução de dor, função, qualidade de vida, fadiga muscular e sono.

## DISCUSSÃO

Esta revisão sintetizou dados de 9 ensaios clínicos randomizados, e os desfechos avaliados pelos estudos foram dor, função, qualidade de vida e força muscular, também foram abordados aspectos como equilíbrio estático e dinâmico, rigidez articular, marcha, e a força de reação do solo na água.

Todos os estudos avaliaram o aspecto da dor e obtiveram resultados a favor do tratamento hidroterapêutico. Os métodos de avaliação foram a Escala Visual Analógica de dor (EVA), o questionário WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) e o KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score). Apenas Waller<sup>8</sup> e McIlroy<sup>10</sup> não encontraram diferença estatisticamente significativa ao comparar os dois grupos, e Taglietti<sup>7</sup> também utilizou a Escala Visual Analógica da Dor, porém encontrou resultados notórios apenas com o WOMAC (que se mantiveram no follow-up de 12 meses).

Waller<sup>8</sup> realizou uma intervenção de 16 semanas e analisou os resultados por meio do KOOS. O grupo que recebeu a terapia teve melhora na dor ao final do tratamento, observou-se também, a diminuição do sintoma durante a terapia ao longo dos meses. No primeiro mês, tiveram 37 relatos de dor para realizar os exercícios, e esse número caiu para 12 após os 4 meses. Já McIlroy<sup>10</sup> aplicou uma sessão semanal de hidroterapia, com duração de 30 minutos.

Além disso, um dos estudos avaliou a diferença da força de reação do solo durante diversos exercícios dentro e fora da água. Foram realizados exercícios em cadeia cinética fechada: agachamento, plantiflexão, e agachamento com salto. Heywood<sup>9</sup> mostrou que o pico de força no solo é significativamente maior do que dentro da água, bem como na execução rápida do movimento quando

comparada com uma velocidade média e devagar no mesmo ambiente.

Ou seja, ao correlacionar os resultados dos estudos, encontrou-se melhora no sintoma de dor tanto no dia-a-dia do paciente com osteoartrite de joelho, quanto durante a terapia e na execução dos exercícios. Verificou-se também que em diversos estudos foi possível trabalhar com aumento da intensidade do treinamento hidroterapêutico sem gerar dor, expondo a viabilidade de uma evolução com esses pacientes.

Devolver a função ao paciente, principalmente idoso, é importante para que ele melhore a realização de suas atividades diárias. Nesse sentido, a funcionalidade foi avaliada em 6 dos artigos pelo questionário WOMAC e, no caso de Rezasoltani<sup>13</sup>, pelo KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score). Este último, com um programa de um mês e 3 sessões de ciclismo aquático de 50 minutos por semana obteve resultados tanto dentro do grupo intervenção (comparando início e final do tratamento) quanto comparando-o com o grupo controle após as 4 semanas. Os demais artigos também mostraram resultado nesse quesito através do WOMAC, e apenas o estudo de McIlroy<sup>10</sup> não mostrou grande diferença nesse aspecto.

Os aspectos de equilíbrio estático e dinâmico foram analisados apenas por Azizi<sup>12</sup>, que aplicou um programa de 8 semanas, com 3 sessões semanais de 60 minutos de hidroterapia. O equilíbrio estático foi avaliado através do teste de Romberg, e o dinâmico com a aplicação do BESS (Balance Error Scoring System). Ao final, ambos tiveram resultado a favor do grupo intervenção.

O mesmo estudo também avaliou a marcha dos pacientes por meio de vídeo, onde se analisou o comprimento do passo (cm), largura (cm), tempo (s) e cadência do passo, e houve uma diferença significativa no final, ao comparar os dois grupos. Além disso, Garbi<sup>11</sup>, após uma intervenção em que os pacientes

realizaram aquecimento, alongamento e fortalecimento, também encontrou melhora na velocidade da marcha dos pacientes. Foi utilizado o teste de caminhada dos 6 minutos (TC6M) como instrumento de avaliação.

Após as intervenções hidroterapêuticas, foi observada melhora na qualidade de vida dos pacientes no final e, no caso de Taglietti<sup>7</sup>, no *follow-up* após 3 meses, utilizando o Medical Outcome Study Short Form 36 – Health Survey para avaliação. Waller<sup>8</sup> usou o KOOS, e Rezasoltani<sup>13</sup> o Knee Lesion and Osteoarthritis Score. Ambos não apresentaram uma diferença estatisticamente significativa no resultado, porém houve efeito a favor da terapia.

Dois dos artigos escolhidos avaliaram a força da musculatura de coxa. Dias<sup>6</sup> encontrou resultado no desempenho muscular para força flexora e extensora de joelho, principalmente na potência flexora e resistência extensora. Sua intervenção consistiu em exercícios de fortalecimento em cadeia cinética fechada, treino de marcha, e aquecimento e desaquecimento. Já Rezasoltani<sup>13</sup>, com um programa de ciclismo aquático de 30 minutos por sessão, mais aquecimento e desaquecimento, também obteve diferença ao avaliar força de quadríceps e isquiotibiais comparando tanto o grupo intervenção ao início e final do tratamento, quanto entre os grupos.

## CONCLUSÃO

O presente estudo verificou que a hidroterapia é um tratamento eficaz para pacientes com osteoartrose de joelho. Foram observadas melhorias na funcionalidade, equilíbrio estático e dinâmico, velocidade da marcha, melhora da dor e da força muscular de membros inferiores. E, além de apresentar diminuição dos sintomas, também se analisou que o ambiente aquático facilita a execução dos movimentos e se mostra mais confortável e seguro para os pacientes realizarem o tratamento proposto.

## REFERÊNCIAS

1. Rodrigues RE, Duarte PH, Feitosa CA. Impacto da osteoartrose de joelho na capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes atendidos em um município de Pernambuco, Brasil. *Arch Health Invest*. 2019;8(7):361-67.
2. Spitaels D, Mamouris P, Vaes B, Smeets M. Epidemiology of knee osteoarthritis in general practice: a registry-based study. *BMJ Open*. 2020;10(1):e031734.
3. Primorac D, Molnar V, Rod E, Jelec Z, Cukelj F, Maticic V, et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):854.
4. Rezende MU, Gobbi RG. Tratamento medicamentoso da osteoartrose do joelho. *Rev Bras Ortop*. 2009;44(1):14-19.
5. Camanho GL. Tratamento da osteoartrose do joelho. *Rev Bras Ortop*. 2001;36(5):135-40.
6. Dias JM, Cisneros L, Dias R, Fritsch C, Gomes W, Pereira L, et al. Hydrotherapy improves pain and function in older women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2017;21(6):449-56.
7. Taglietti M, Facci LM, Trelha CS, Melo FC, Silva DW, Sawczuk G. Effectiveness of aquatic exercises compared to patient-education on health status in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018;32(6):766-76.
8. Waller B, Munukka M, Rantalainen T, Lammentausta E, Nieminen MT, Kiviranta I, et al. Effects of high intensity resistance aquatic training on body composition and walking speed in women with mild knee osteoarthritis: a 4-month RCT with 12-month follow-up. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(11):e17-e18.
9. Heywood S, McClelland J, Geigle P, Rahmann A, Villalta E, Mentiplay B, Clark R. Force during functional exercises on land and in water in older adults with and without knee osteoarthritis: Implications for rehabilitation. *Knee*. 2019;26(1):61-72.
10. McIlroy S, Sayliss L, Browning P, Bearne LM. Aquatic therapy for people with persistent knee pain: a feasibility study. *Musculoskeletal Care*. 2017;15(4):350-55.
11. Garbi FP, Rocha Jr PR, Pontes NS, Oliveira A, Barduzzi GO, Villas Boas PJ. Aquatic physiotherapy in the functional capacity of elderly with knee osteoarthritis. 2021;34:e34119.
12. Azizi S, Dadarkhah A, Rezasoltani Z, Raeissadat SA, Mofrad RK, Najafi S. Randomized controlled trial of aquatic exercise for treatment of knee osteoarthritis in elderly people. *Interv Med Appl Sci*. 2019;11(3):161-67.
13. Rezasoltani Z, Sanati E, Kazempour Mofrad R, Azizi S, Dadarkhah A, Najafi S. Randomized controlled trial of aquatic cycling for treatment of knee osteoarthritis in elderly people. *Topic Geriatr Rehabil*. 2020;36(2):103-109.
14. Dilekçi E, Ozkuk K, Kaki B. Effect of balneotherapy on pain and fatigue in elderly with knee osteoarthritis receiving physical therapy: a randomized trial. *Int J Biometeorol*. 2019;63(12):1555-68.

## Mixoma odontogênico em maxila

### *Maxillary odontogenic myxoma*

Bruno Grande da Cunha, Gustavo de Francisco Campos, Gladstone Mattar, Luciana Costa Silva Novak, Rodrigo Valadão Negri, Ula Lindoso Passos, Carlos Neutzling Lehn  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

O mixoma odontogênico é uma neoplasia intraóssea rara, benigna, porém localmente agressiva, considerada de origem mesenquimal. Manifesta-se como uma lesão expansiva de crescimento lento, indolor, sem metástases se originando na maioria dos casos na mandíbula. Tipicamente, se manifesta entre a 2ª e 3ª décadas, com discreta predileção pelo sexo feminino. Os achados de imagem são geralmente de uma lesão expansiva, cística, multiloculada, com margens escleróticas e conteúdo de partes moles com calcificações de permeio, comumente determinando remodelamento ósseo. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de mixoma odontogênico em um paciente adolescente e realizar uma breve revisão da literatura.

**Descritores:** Mixomas; arco dental; diagnóstico por imagem; radiologia.

#### ABSTRACT

Odontogenic myxoma is a rare, benign but locally aggressive intraosseous neoplasy, with mesenchymal origin. It manifests as an expansive, slow-growing, painless lesion, without metastases originating in most cases in the mandible. Typically, it manifests between the 2nd and 3rd decades, with a slight predilection for the female gender. Imaging findings are usually an expansive, cystic, multiloculated lesion, with sclerotic margins and soft tissue content with intervening calcifications, commonly determining bone remodeling. This paper aims to report a case of odontogenic myxoma in an adolescent patient and to conduct a brief review of the literature.

**Keywords:** Myxomas; dental arch; diagnostic imaging; radiology.

#### **Correspondência:**

Bruno Grande da Cunha  
E-mail: bruno\_gdec@hotmail.com  
Data de submissão: 28/01/2021  
Data de aceite: 20/09/2022

#### **Trabalho realizado:**

Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 1º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

Os mixomas são tumores raros que podem se originar em tecidos de partes moles do corpo, e de maneira mais rara na região da arcada dentária. Este tumor pode se apresentar inicialmente como um achado incidental, ou causar sintomas, como dor e parestesia.

As características clínicas e radiológicas dos mixomas odontogênicos são variáveis e podem mimetizar outros tumores, muitas vezes configurando-se em um desafio diagnóstico. Por este motivo, a análise histopatológica é fundamental para confirmar o diagnóstico.

O mixoma odontogênico é um tumor benigno, mas invasivo, que apresenta uma alta taxa de recorrência após a remoção cirúrgica, mas pode-se observar alguns casos de sucesso terapêutico com abordagem cirúrgica, como se demonstra no presente caso descrito.

## OBJETIVO

Apresentação de um caso clínico de mixoma odontogênico, com o intuito de discutir os aspectos clínicos e radiológicos desta patologia.

## MÉTODOLOGIA

O caso foi coletado do arquivo digital de imagens do Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO em São Paulo. Foram coletados dados clínicos e história constantes no prontuário médico. Posteriormente, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bancos de dados médicos especializados, com vistas a encontrar artigos de revisão bem como relatos de casos semelhantes.

## HISTÓRIA CLÍNICA

Paciente do sexo masculino, 11 anos de idade, sem comorbidades prévias, relata

trauma em hemiface esquerda há cerca de 6 meses, evoluindo com edema e hiperemia intermitentes no local, associado a sintomas obstrutivos nasais, pior à esquerda e abaulamento progressivo e indolor da região maxilar esquerda. Ao exame físico apresentava aumento do volume maxilar à esquerda com consistência dura à palpação e abaulamento da parede lateral da fossa nasal e vestibulo oral ipsilaterais.

## DADOS LABORATORIAIS

Hemograma: HB: 12,6g/dL; Ht: 37%; Leucócitos: 9,4 mil/mm<sup>3</sup>; Plaquetas: 272.000/mm<sup>3</sup>.

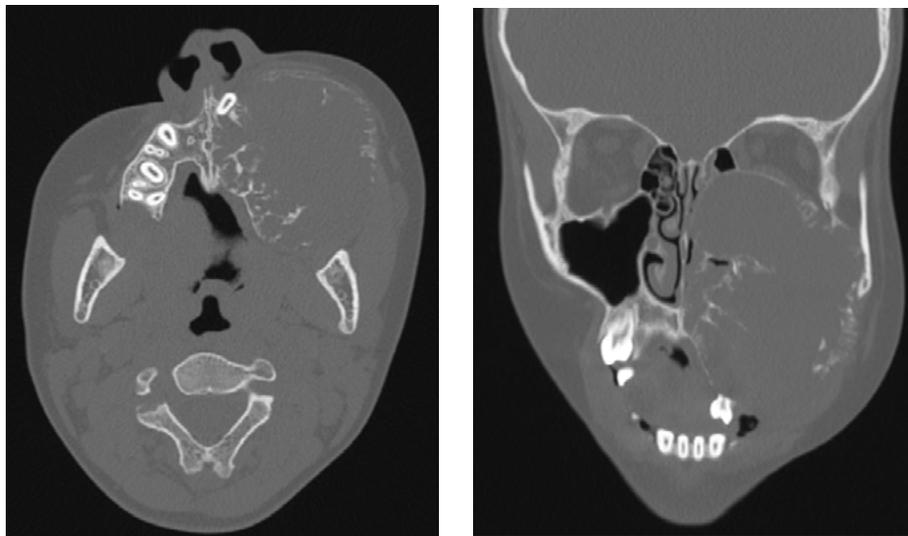
Lactato: 4,35; PCR: 3,89 mg/dl; TAP: 13,9s; INR: 1,1; Ureia: 24 mg/dL; Creatinina: 0,6; mg/dL; Sódio: 139 mEq/L; Potássio: 4,3 mEq/L; Cálcio: 9,6 mEq/L; Magnésio: 1,7 mEq/L; Fósforo: 3,8 mEq/L; Albumina: 3,9 g/dL; TGO: 21 U/L; TGP: 10 U/L.



**Figura 1** - Aumento do volume da região maxilar à esquerda.

## EXAMES DE IMAGEM, PROPEDÊUTICA COMPLEMENTAR E TRATAMENTO

Inicialmente, solicitou-se uma tomografia computadorizada da face e pescoço. Este exame evidenciou uma formação expansiva multilocular centrada na maxilla à esquerda, determinando erosão e remodelamento ósseos, abaulando superiormente o assoalho da órbita. A lesão apresentava discreto realce ao meio de contraste iodado.

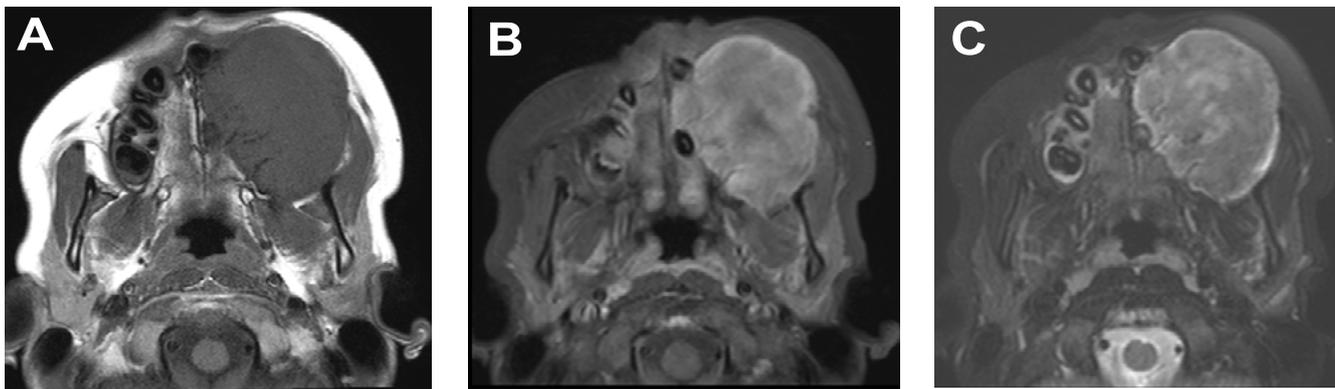


**Figura 2** - Tomografia computadorizada da face, janela óssea demonstra lesão multilocular centrada na maxilla esquerda, determinando erosão e remodelamento ósseo, estendendo-se até o assoalho orbitário.

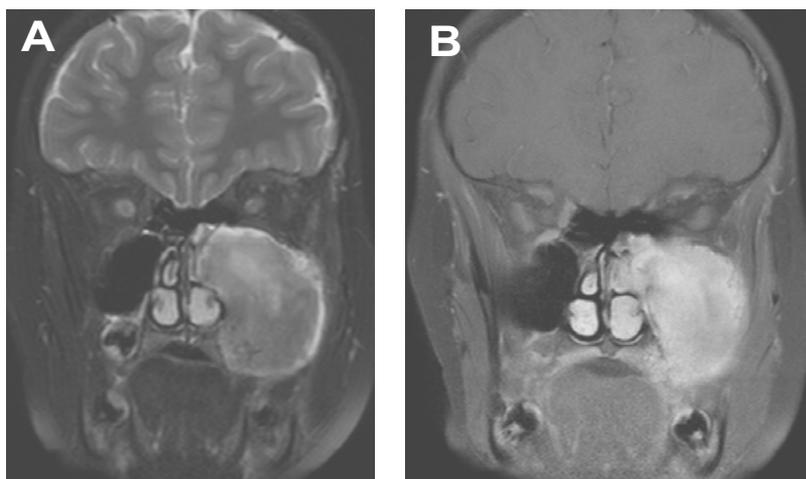


**Figura 3** - Tomografia computadorizada em corte axial antes (a) e após (b) a injeção de meio de contraste iodado e coronal (c) após a injeção de meio de contraste iodado, evidencia conteúdo com atenuação de partes moles, com discreto realce ao meio de contraste iodado.

Após a realização do exame inicial, foi solicitada uma ressonância nuclear magnética, para melhor avaliação das estruturas anatômicas acometidas e análise da natureza da lesão. A ressonância demonstrou que a lesão expansiva apresentava intermediário sinal nas sequências ponderadas em T1, alto sinal em T2, e impregnação ao meio de contraste paramagnético. A lesão não apresentou restrição à difusão.



**Figura 4** - Cortes axiais de ressonância nuclear magnética evidenciam que a lesão apresenta baixo sinal em T1 (a) com impregnação ao meio de contraste paramagnético (b) e intermediário sinal em T2 (c), com septos de baixo sinal de permeio.



**Figura 5** - Cortes axiais de ressonância magnética em T2 (a) e T1 pós contraste (b).



**Figura 6** - Sequência podenrada em difusão (a) e mapa ADC (b) demonstram que a lesão não apresentava restrição à difusão das moléculas de água.

Após os exames de imagem, o paciente foi submetido a uma biópsia, cujo resultado foi mixoma odontogênico.

Foi então submetido a cirurgia com incisão de *Weber Fergusson* modificada subciliar e confecção de retalhos de pele. Foi realizada antrotomia da cavidade nasal com abertura da parede lateral e ressecção de corneto inferior e maxilectomia. Foi feita a colocação de tela de titânio e fixação de 4 parafusos. O paciente recebeu ainda uma prótese provisória de maxila.



**Figura 7** - Procedimento cirúrgico.

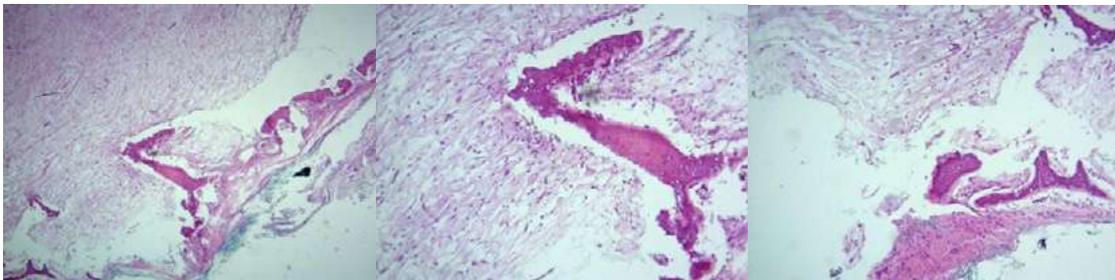


**Figura 8** - Peça cirúrgica pós exérese.



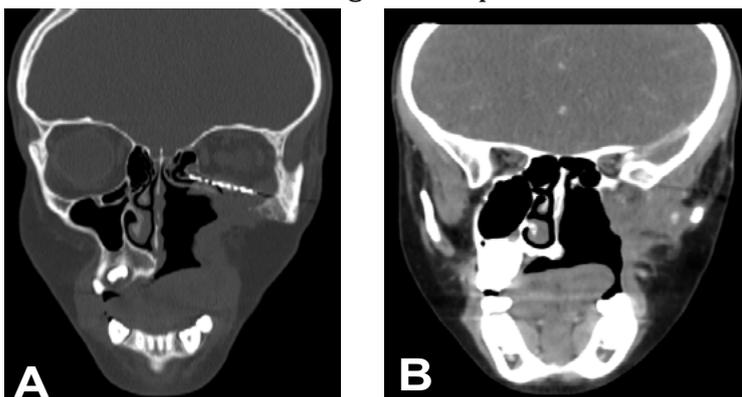
**Figura 9** - Prótese provisória de maxilla.

A peça cirúrgica foi posteriormente submetida a estudo anatomopatológico, confirmando o diagnóstico de mixoma odontogênico.

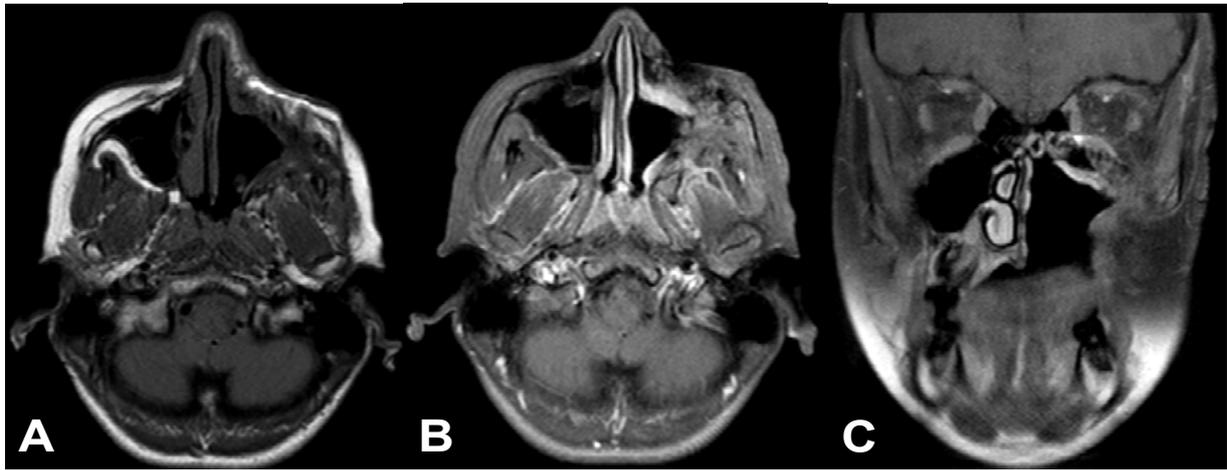


**Figura 10** - Estudo anatomopatológico de mixoma odontogênico (HE 40x). Células fusiformes uninucleadas dispersas em um fundo de mesênquima, com longos processos citoplasmáticos em cada extremidade. Não foram observadas atipia celular ou células mitóticas.

O paciente evoluiu estável hemodinamicamente, sem necessidade de uso de drogas vasoativas no pós-operatório imediato. Foi acompanhado ambulatorialmente, sem sinais de recidiva tumoral do ponto de vista clínico ou radiológico até a presente data, três anos após o procedimento cirúrgico.



**Figura 11** - Tomografia computadorizada pós contraste no plano coronal em janela óssea (A) e de partes moles (B), evidenciando a placa de titânio alocada no assoalho da órbita esquerda, sem sinais de recidiva tumoral.



**Figura 12** - Imagens de ressonância magnética pós operatória no corte axial ponderadas em T1 pré (a) e pós (b) contraste paramagnético e plano coronal (c) pós contraste que demonstram comunicação oro nasal, sem sinais de recidiva tumoral.

## DISCUSSÃO

Os mixomas odontogênicos são neoplasias benignas raras de comportamento localmente agressivo que não originam metástases e têm predileção pela mandíbula.

Os achados tomográficos e de ressonância magnética descritos na literatura variam entre lesões expansivas uni ou multiloculares que quando localizadas na maxila, tendem a envolver o seio maxilar.

No presente caso demonstrou-se uma lesão expansiva sólida multiloculada que promovia remodelamento ósseo e apresentava conteúdo de partes moles e finos septos ósseos, originando-se da maxila esquerda ao nível dos pré-molares, determinando elevação do assoalho orbitário.

À ressonância nuclear magnética, a lesão apresentava baixo sinal em T1, com impregnação pelo meio de contraste paramagnético, sinal heterogêneo em T2 com septos de baixo sinal de permeio e facilitação à difusão. Foram aventadas também as possibilidades de ameloblastoma, ceratocístico odontogênico e granuloma de célula central gigante.

## CONCLUSÃO

Embora não haja sinal radiológico patognomônico para o mixoma odontogênico, cabe ao profissional radiologista descrever os componentes, bem como as relações anatômicas e a extensão da lesão, o que contribui tanto para o diagnóstico correto, quanto para a decisão da terapêutica e para o planejamento cirúrgico.

A análise histopatológica é fundamental para confirmar o diagnóstico devido à sobreposição das características clínicas e radiológicas com outras lesões. O mixoma odontogênico se caracteriza histopatologicamente por células fusiformes uninucleadas dispersas em um fundo de mesênquima, com longos processos citoplasmáticos em cada extremidade, sem que se observe atipia celular ou células mitóticas.

O paciente em questão foi submetido a maxilectomia com ressecção do assoalho da órbita devido à friabilidade do tumor, sendo alocados parafusos e tela de titânio. O seguimento, de três anos até o momento, não evidencia recidiva tumoral.

## REFERÊNCIAS

1. Berger S, Hakl P, Meier M, Sutter W, Kielbassa AM, Turhani D. Long-term clinical and radiologic documentation of a maxillary odontogenic myxoma from early clinical signs to implant-supported prosthodontic rehabilitation: Case report and review of the literature. *Quintessence Int.* 2017;48(6):469- 79.
2. Gupta S, Grover N, Kadam A, Gupta S, Sah K, Sunitha JD. Odontogenic myxoma. *Nat J Maxillofac Surg.* 2013;4(1):81-83.
3. Shivashankara C, Nidoni M, Patil S, Shashikala KT. Odontogenic myxoma: a review with report of an uncommon case with recurrence in the mandible of a teenage male. *Saudi Dent J.* 2017;29(3):93-101.

## Síndrome neuroléptica maligna

### *Neuroleptic malignant syndrome*

Amanda de Carvalho Hipólito, Marta Junqueira Reis Ferraz  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

**Introdução:** A síndrome neuroléptica maligna é uma complicação idiossincrática relacionada ao uso de antipsicóticos, antieméticos, anti-histamínicos e com a suspensão de agonistas dopaminérgicos. Clinicamente caracteriza-se por uma tétrade composta por febre, rigidez muscular, alteração do estado mental e disautonomia. Apesar de rara, é potencialmente letal. O tratamento requer a suspensão imediata do agente causal, além de suporte clínico, realizado, preferencialmente, em ambiente de terapia intensiva. **Relato de caso:** Paciente de 68 anos, sexo masculino, em acompanhamento com neurologista para investigação de síndrome demencial iniciada há um ano e seis meses. Progrediu com grave comprometimento da funcionalidade, apresentando-se completamente dependente para atividades básicas de vida há um mês da admissão hospitalar. Realizava tratamento contínuo com cloridrato de memantina e cloridrato de donepezila para tratamento de Doença de Alzheimer, além de cloridrato de clorpromazina e risperidona, direcionados ao controle dos sintomas de agitação psicomotora e agressividade. Paciente encaminhado ao Serviço de Urgência e Emergência de hospital terciário devido a rebaixamento do nível de consciência e rigidez muscular iniciados há 5 horas da admissão hospitalar. Iniciadas as ações terapêuticas com suspensão das drogas antipsicóticas, suporte clínico e cloridrato de amantadina, tendo evoluído com melhora clínica e laboratorial. **Discussão:** A síndrome neuroléptica maligna é uma emergência neurológica relacionada ao uso de medicações, como os antipsicóticos. Do ponto de vista clínico, considera-se o diagnóstico possível de SNM quando há a presença de dois dos quatro sintomas cardinais da síndrome, no contexto de uso de um agente causador. No diagnóstico diferencial da síndrome, diversas condições clínicas devem ser consideradas, entre elas infecções/sepse, hipertermia maligna, síndrome serotoninérgica, entre outras. O tratamento requer a suspensão imediata do agente causal, além de medidas de suporte clínico. Frequentemente, os pacientes evoluem sem sequelas. **Conclusão:** A síndrome neuroléptica maligna consiste em uma reação idiossincrática rara, mas potencialmente letal, secundária ao uso de antagonistas da dopamina e, menos comumente, à retirada do agonista da dopamina. Devido à ampla utilização destas medicações, torna-se necessário o conhecimento desta síndrome pelas equipes de saúde, a fim de reconhecer e intervir precocemente, evitando assim progressão e piores desfechos.

**Descritores:** Síndrome maligna neuroléptica; antipsicóticos; receptores dopaminérgicos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is an idiosyncratic complication related to the use of antipsychotics, antiemetic agents, antihistamines and the withdrawal of dopaminergic agonists. Clinically, it is characterized by a tetrad consisting of fever, muscle stiffness, altered mental status and dysautonomia. Although rare, it is potentially lethal. The treatment requires the immediate suspension of the causative agent, in addition to clinical support, preferably performed in an intensive care environment. **Case report:** A 68-year-old male patient was followed up by a neurologist to investigate a dementia syndrome that started one year and six months ago. He progressed with severe functional impairment, becoming completely dependent for basic life activities a month after hospital admission. He underwent continuous treatment with memantine hydrochloride and donepezil hydrochloride for the treatment of Alzheimer's disease, in addition to chlorpromazine hydrochloride and risperidone, aimed at controlling the symptoms of psychomotor agitation and aggressiveness. Patient referred to the Emergency Department of a tertiary hospital due to lowered level of consciousness and muscle stiffness that started 5 hours before hospital admission. Therapeutic management was initiated with suspension of antipsychotic drugs, clinical support and amantadine hydrochloride, with clinical improvement and laboratory. **Discussion:** NMS is a neurological emergency related to the use of medications, such as antipsychotics. It is characterized by a tetrad composed of altered level of consciousness, increased muscle tone, dysautonomia and hyperthermia. Frequent laboratory findings in NMS are elevated creatine phosphokinase (CPK) and leukocytosis. From a clinical point of view, we consider the possible diagnosis of NMS when two of the four cardinal symptoms of the syndrome are present, in the context of the use of a causative agent. In the differential diagnosis of NMS, several clinical conditions must be considered, including infections/sepsis, malignant hyperthermia, serotonin syndrome, among others. The treatment of NMS requires the immediate suspension of the causative agent, in addition to clinical support measures. Patients often evolve without sequelae. **Conclusion:** Neuroleptic malignant syndrome is a rare but potentially lethal idiosyncratic reaction secondary to the use of dopamine antagonists and, less commonly, to dopamine agonist withdrawal. Due to the widespread use of these medications, it is necessary for health teams to be aware of this syndrome in order to recognize and intervene early, thus avoiding progression and worse outcomes.

**Keywords:** Neuroleptic malignant syndrome; antipsychotics agents; dopaminergic receptors.

### *Correspondência:*

Amanda de Carvalho Hipólito  
E-mail: aamandach@gmail.com  
Data de submissão: 29/11/2023  
Data de aceite: 10/01/2023

### *Trabalho realizado:*

Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) é uma complicação idiossincrática relacionada ao uso de antipsicóticos, antieméticos, anti-histamínicos e com a suspensão abrupta de agonistas dopaminérgicos. Os sintomas mais frequentes são hipertermia, rigidez muscular, alteração do estado mental e instabilidade autonômica. O achado laboratorial mais importante é a elevação da creatinofosfoquinase, habitualmente acima de 1.000 UI/L. A complicação mais frequente a rabdomiólise. A incidência da SNM varia de 0,01-0,02% dos pacientes psiquiátricos. Porém, apesar da baixa incidência, continua a ser um condição neurológica potencialmente fatal<sup>1-2</sup>.

O diagnóstico precoce da síndrome neuroléptica maligna é essencial para evitar a progressão da doença, as sequelas e a morte. A conduta inicial é a suspensão do agente causador, medidas de suporte clínico e tratamento de complicações, geralmente em unidade de terapia intensiva. O tratamento de suporte deve ser estabelecido com medidas para redução da temperatura do paciente, hidratação venosa e correção de distúrbios eletrolíticos, visto que estes pacientes frequentemente encontram-se desidratados<sup>1,3-4</sup>.

## RELATO DE CASO

Paciente de 68 anos, sexo masculino, admitido na sala de emergência de hospital terciário com relato de rebaixamento do nível de consciência há cinco horas, encontrado pela esposa caído ao chão de seu aposento. Apresentava história prévia de alteração cognitiva há um ano e seis meses, em investigação diagnóstica de síndrome demencial há oito meses. Inicialmente mostrava sintomas de perda de memória, confusão mental e alteração na função visuoespacial, com piora progressiva. Ademais, apresentava como antecedentes pessoais, hipertensão arterial sistêmica, psoríase e amaurose à esquerda decorrente de

descolamento de retina. Acompanhante negava hábito etílico ou tabagismo pelo paciente.

Iniciado o acompanhamento com neurologista de serviço externo há oito meses, com início de tratamento medicamentoso, neste mesmo período, com cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina por suspeita diagnóstica de Doença de Alzheimer. Devido à persistência e piora progressiva dos sintomas, foi optado por prescrição de oxalato de escitalopram, embasado na hipótese de componente depressivo associado ao quadro clínico demencial.

Após três meses de tratamento, paciente evoluiu com dependência parcial para realização de atividades básicas e instrumentais, agitação psicomotora e alteração do ciclo sono-vigília. A equipe médica assistente adicionou, ao tratamento vigente, o uso de cloridrato de metilfenidato, cloridrato de clorpromazina, diazepam e eszopiclona, para controle dos sintomas.

Apesar dos ajustes medicamentosos, o paciente progrediu com piora dos episódios de agitação psicomotora e agressividade, optando-se pela introdução de risperidona. Evoluiu com piora da funcionalidade, com dependência completa para atividades básicas de vida e instrumentais.

À admissão hospitalar, paciente encontrava-se com rebaixamento do nível de consciência (escala de coma de Glasgow 11), confuso em tempo e espaço e pouco contactuante. Ao exame físico, paciente em regular estado geral, acianótico, afebril, hipocorado (1+/4+), desidratado (2+/4+), com presença de sudorese profusa, pupilas discóricas (amaurose à esquerda) e fotorreagentes. Ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas sem sopros, pressão arterial de 143x80 mmHg, frequência cardíaca de 110 bpm. À ausculta pulmonar com presença de roncos em ápices de ambos hemitoraces, saturação periférica 90% em ar ambiente.

Abdome globoso, flácido, ausência de fácies de dor à palpação superficial e profunda, ausência de massas ou visceromegalias palpáveis, ruídos hidroaéreos presentes. Membros superiores com força preservada, reflexos normoativos, presença de hipertonía muscular e sensibilidade preservada. Membros inferiores sem edema, panturrilhas livres, força preservada, reflexos hipoativos, presença de hipertonía e sensibilidade preservada. Foi optado por solicitar exames laboratoriais gerais, sorologias e tomografia de crânio e tórax. Interrompidas as medicações neurolépticas, permaneceu apenas o tratamento com anti-hipertensivos de uso contínuo, além de iniciar hidratação venosa com solução fisiológica.

Verificou-se nos resultados dos exames iniciais, hemoglobina: 14,9 g/dL, hematócrito: 44,4%, leucocitose (14.150 células/mm<sup>3</sup>, com 3% de bastões), plaquetas: 228.000/mm<sup>3</sup>, proteína C reativa: 3,63 mg/dL, creatinina: 0,8 mg/dL; ureia: 31 mg/dL; sódio: 138mEq/L; potássio: 3,8mEq/L, glicose: 100 mg/dL. A tomografia computadorizada de crânio apresentava apagamento dos sulcos frontoparietais altos, microangiopatia supratentorial, e restante do parênquima encefálico com coeficiente de atenuação preservado. Redução volumétrica encefálica habitual para a faixa etária, ausência de processos expansivos, coleções extra-axiais, hemorragia intraparenquimatosa ou desvio das estruturas da linha média. Tomografia computadorizada de tórax apresentava estrias fibroatelectásicas na periferia de ambos os pulmões, ausência de focos de consolidação parenquimatosa ou acometimento difuso do interstício.

O paciente manteve agitação psicomotora e confusão mental, com necessidade de

contenção química, e foi introduzido lorazepam. Ademais, mantida a hidratação venosa com solução fisiológica para correção da desidratação, aporte calórico com solução glicosada e profilaxia química para trombose venosa profunda. Paciente apresentou episódios sustentados de taquicardia, hipertensão arterial e sudorese profusa, sendo necessário uso de nitroprussiato de sódio para controle pressórico.

Na análise laboratorial posterior, houve manutenção da leucocitose (13.950 células/mm<sup>3</sup>, sem desvios), sem alterações eletrolíticas ou de função renal. As sorologias apresentavam antiHBsAg não reagente, antiHBc não reagente, anti HCV não reagente, anticorpo para sífilis não reagente e anti HIV: não reagente. Nos demais exames verificaram-se: TSH: 2,33mUI/mL, T4 livre: 1,04ng/dL, vitamina B12: 424pg/mL, TGO:108U/L, TGP:48U/L, CPK: 4120U/L, procalcitonina: 0,24 (baixo risco de infecção), hemoculturas negativas, urocultura negativa, sem demais alterações. Em avaliação de líquido, apresentava-se incolor, com presença de 1 leucócito/mm<sup>3</sup>, 6 hemácias/mm<sup>3</sup> íntegras (diferencial: 15% monócitos, 85% de linfócitos), ausência de células neoplásicas, glicose: 89 mg/dL, proteínas: 47 mg/dL, VDRL não reagente, cultura para fungo negativa, cultura aeróbia

A partir dos exames laboratoriais, correlacionados à clínica do paciente, foi proposto aumento da hidratação venosa devido à rabdomiólise e introdução de amantadina pela hipótese diagnóstica de síndrome neuroléptica maligna, além de tiamina. Paciente evoluiu com injúria renal aguda - KDIGO III. Apresentou episódio de broncoaspiração, com introdução de antibioticoterapia (ceftriaxona e cloridrato de clindamicina).

negativa, pesquisa BAAR negativa, pesquisa negativa em látex para *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*.

Evoluiu com melhora clínica e laboratorial, com níveis pressóricos adequados, resolução da injúria renal aguda, decréscimo progressivo dos níveis de CPK e adequado débito urinário, sem necessidade de terapia renal substitutiva. Foi encaminhado para a

enfermaria da neurologia no oitavo dia de internação, em uso de amantadina, anti-hipertensivos e outras medicações de uso contínuo para tratamento de Doença de Alzheimer. O paciente teve alta hospitalar com uso de lorazepam, foi realizado o agendamento de retorno ambulatorial com posterior avaliação da necessidade de reintrodução de medicação antipsicótica.

## DISCUSSÃO

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) é uma emergência neurológica associada ao uso de neurolépticos, drogas depletoras de dopamina (p.ex., antieméticos), antidepressivos e com a retirada de agentes antiparkinsonianos. É caracterizada pela presença de alteração do estado mental, sinais extrapiramidais, como aumento de tônus muscular e rigidez franca, disautonomias, incontinência esfinteriana, dispneia e insuficiência respiratória, hipertermia e alterações laboratoriais, como a elevação de creatinofosfoquinase (CPK) e leucocitose associada, ou não, a um desvio à esquerda<sup>5-9</sup>.

Dados estatísticos sugerem uma incidência de 0,01% a 0,02% dos pacientes psiquiátricos, refletindo redução quando comparado a estudos anteriores. Apesar da diminuição na frequência, a SNM permanece com relevantes índices de morbidade e mortalidade entre os pacientes sob o uso de antipsicóticos<sup>2</sup>. A mortalidade varia entre 10% a 20%, podendo chegar a 38% quando utilizada medicação de depósito<sup>10-11</sup>.

Em geral, sintomatologia se desenvolve nas duas primeiras semanas após o início do tratamento com antipsicóticos. Desta forma, estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante a primeira semana após o início ou mudanças de dose do antipsicótico. Entretanto, a associação com a síndrome e o uso da droga é indiossincrática. Ou seja,

pode ocorrer após única dose da medicação ou após anos de tratamento com mesma dose da droga<sup>12-13</sup>.

A SNM é frequentemente mais observada com o uso de agentes antipsicóticos de primeira geração, mas todas as classes de drogas antipsicóticas foram relacionadas a esta síndrome. Outros precipitantes são a retirada abrupta de medicação para tratamento de parkinsonismo ou de terapias com agonistas dopaminérgicos. Há, ainda, uma provável correlação com alterações genômicas, sendo reportado o aumento do risco de ocorrência de SNM em gêmeos<sup>8-10,12,14</sup>.

No relato de caso, paciente fazia uso de antipsicóticos típico e atípico para tratamento de agitação psicomotora associada à síndrome demencial. A presença de sintomas sugestivos do diagnóstico de SNM surgiram após meses de uso das medicações, sem alteração em suas posologias. Desta forma, o caso exemplifica a característica de reação idiossincrática associada à síndrome, além de reforçar a associação entre esta e o uso de antipsicóticos, sejam estes de primeira ou segunda geração.

Alguns dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da síndrome são: estado de catatonia ou agitação extrema, exaustão física, aumento ou escalonamento rápido da medicação neuroléptica, uso de outras drogas psicotrópicas (p.ex., lítio) e administração destas medicações por via parenteral. Infecção, desidratação e cirurgia também são possíveis deflagradores da SNM<sup>8,10,14-15</sup>.

A fisiopatologia da SNM não é completamente compreendida. Acredita-se que esta ocorra devido ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos no hipotálamo, cursando com hipertermia e outros sinais de disautonomia<sup>2,5,14</sup>. Sintomas como a rigidez e tremores podem ter correlação com a interferência das vias nigroestriatais da dopamina<sup>2,6</sup>. Outros neurotransmissores (p.ex., ácido

gama-aminobutírico, epinefrina, serotonina e acetilcolina) parecem estar envolvidos direta ou indiretamente com a fisiopatologia<sup>3,12</sup>.

A tétrade de sintomas (febre, rigidez, alteração do estado mental e disautonomia) geralmente evolui em um a três dias. O quadro clínico mais típico apresenta inicialmente alteração do estado mental e a rigidez muscular, as quais precedem ou acompanham o surgimento da hipertermia. É importante pontuar que vários estudos clínicos relataram possíveis casos atípicos de SNM, em que não era observada a presença de febre. A presença deste sintoma pode ser menos frequente em pacientes com SNM associada a agentes antipsicóticos de segunda geração. Desta forma, do ponto de vista clínico, considera-se o diagnóstico possível de SNM quando há a presença de dois dos quatro sintomas cardinais da síndrome, no contexto de uso de um agente causador<sup>10,16-17</sup>.

No caso relatado, o paciente manifestou uma apresentação atípica da SNM, devido à ausência de febre/hipertermia durante toda a evolução do quadro clínico. A hipótese diagnóstica da síndrome, desta forma, foi embasada no uso de medicações neurolépticas, além da presença dos demais sintomas tipicamente associados à SNM, como o aumento de tônus muscular, presença de confusão mental, labilidade pressórica, taquicardia e diaforese (disautonomia), alteração em exames laboratoriais, como a elevação de CPK acima de 1000 UI/L e leucocitose.

No diagnóstico diferencial da SNM, as diversas condições clínicas devem ser consideradas, entre elas infecções/sepses, destacando-se infecções do sistema nervoso central, a hipertermia maligna, condição associada à administração de agentes anestésicos inalatórios halogenados e succinilcolina, síndrome serotoninérgica, condição associada ao uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina, estado de mal epilético não convulsivo,

síndromes de abstinência, como o *dellirium tremens*, catatonia letal, tireotoxicose, feocromocitoma, intoxicação aguda por drogas (p.ex., cocaína e ecstasy), entre outras<sup>7</sup>.

O tratamento da SNM requer a suspensão imediata do agente causador, além de suporte clínico, realizado majoritariamente em ambiente de terapia intensiva. O suporte clínico deve ser direcionado para a correção de distúrbios hidroeletrólíticos, correção da hipertermia, suporte ventilatório e renal (risco de injúria renal aguda associada à rabdomiólise), controle pressórico, monitorização eletrocardiográfica para avaliação de arritmias, entre outras injúrias cardíacas (p.ex., infarto agudo do miocárdio e cardiomiopatia) e prevenção de tromboembolismo venoso<sup>2,10,14,18-19</sup>. O tratamento medicamentoso para a SNM não apresenta eficácia clara nos estudos clínicos e seu uso é contestado<sup>16</sup>. As drogas mais empregadas são o dantrolene (redução na produção de calor e rigidez), bromocriptina (restauração do tônus dopaminérgico) e amantadina (efeitos dopaminérgicos e anticolinérgicos), associadas ou não aos benzodiazepínicos (controle da agitação psicomotora)<sup>1</sup>.

Nos casos em que não há uma resposta adequada ao tratamento medicamentoso proposto, há evidências de que o uso da eletroconvulsoterapia possa ser uma opção terapêutica.

Quando necessário o retorno de tratamento com antipsicóticos, optar por medicações com menor afinidade ao receptor D2, além de estabelecer retorno gradual, após, no mínimo, duas semanas de suspensão dessas medicações<sup>1</sup>.

O tempo médio de recuperação é de 7 a 11 dias, com remissão dos sintomas, na maioria dos casos, em até duas semanas<sup>8,16</sup>. Os fatores de risco para curso prolongado dos sintomas são presença de lesão estrutural prévia no sistema nervoso central e uso de antipsicóticos de depósito. Frequentemente,

os pacientes evoluem sem seqüela, exceto quando desenvolvem complicações durante o curso da SNM, como hipoxemia e hipertermia prolongadas, e injúria renal aguda<sup>10,15</sup>.

## CONCLUSÃO

A síndrome neuroléptica maligna consiste em uma reação idiossincrática rara, mas potencialmente letal, secundária ao uso de medicamentos antagonistas da dopamina e, menos comumente, à retirada abrupta de medicamento agonista da dopamina. Devido à ampla utilização destas medicações, torna-se necessário o conhecimento desta síndrome pelas equipes de saúde, a fim de reconhecer e intervir precocemente, evitando assim sua progressão e piores desfechos.

No caso clínico descrito, apesar do paciente não apresentar a téttrade clássica, a avaliação das medicações de uso contínuo aliada à clínica sugestiva – presença de alteração do nível de consciência, rigidez muscular e disautonomia – possibilitou que a equipe médica obtivesse alta suspeição diagnóstica para SNM, com suspensão imediata dos neurolépticos, investigação de diagnósticos diferenciais, além de suporte clínico para as complicações instaladas, com progressão favorável do quadro clínico.

## REFERÊNCIAS

1. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother.* 2016;50(11):973-81.
2. Strawn JR, Keck Jr PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):870-6.
3. Tanii H, Taniguchi N, Niigawa H, Hosono T, Ikura Y, Sakamoto S, et al. Development of an animal model for neuroleptic malignant syndrome: heat-exposed rabbits with haloperidol and atropine administration exhibit increased muscle activity, hyperthermia, and high serum creatine phosphokinase level. *Brain Res.* 1996;743(1-2):263-70.
4. Schönfeldt-Lecuona, C, Kuhlilm L, Cronemeyer M, Neu P, Connemann BJ, Gagr M, et al. Treatment of the neuroleptic malignant syndrome in international therapy guidelines: a comparative analysis. *Pharmacopsychiatry.* 2020;53(2):51-59.
5. Buckley PF, Hutchinson M. Neuroleptic malignant syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58(3):271-73.
6. Gurrera RJ, Chang SS, Romero JA. A comparison of diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry.* 1992;53(2):56-62.
7. Sternberg DE. Neuroleptic malignant syndrome: the pendulum swings. *Am J Psychiatry.* 1986;143(10):1273-75.
8. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am.* 1993;77(1):185-202.
9. Lazarus A, Mann SC, Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome and related conditions. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1989.
10. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. The role of external heat load in triggering the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 1988;145(1):110-111.
11. Souza RP, Silva MA, Coelho DM, Galvão ML, Souza NA, Picão AP. Síndrome neuroléptica maligna. *Rev Bras Clín Méd.* 2012;10(5):440-45.
12. Spivak B, Maline DI, Vered Y, Kozyrev VN, Mester R, Neduva SA, et al. Prospective evaluation of circulatory levels of catecholamines and serotonin in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;102(3):226-30.
13. Takubo H, Harada T, Hashimoto T, Inaba Y, Kanazawa I, Kuno S, et al. A collaborative study on the malignant syndrome in

- Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;9 Suppl 1:S31-S41.
14. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 1985; 142(10):1137-45.
  15. Silva RR, Munoz DM, Alpert M, Permuter IR, Diaz J. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999;38(2):187-94.
  16. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 1989;146(6):717-25.
  17. Peiris DT, Kuruppuakachchi K, Weerasena LP, Seneviratne SL, Tilakaratna YT, Silva HJ, Wijesiriwardena B. Neuroleptic malignant syndrome without fever: a report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(2):277-8.
  18. Lavie CJ, Olmsted TR, Ventura HO, Lepler BJ. Neuroleptic malignant syndrome: an underdiagnosed reaction to neuroleptic agents? *Postgrad Med.* 1986;80(3):171-78.
  19. Misiaszek JJ, Potter RL. Atypical neuroleptic malignant syndrome responsive to conservative management. *Psychosomatics.* 1985;26(1):62-6.

## Lúpus eritematoso sistêmico grave em um paciente do sexo masculino

### *Severe systemic lupus erythematosus in a male patient*

Beatriz Moura e Sucupira, Sílvia Tanaka Okubo

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil

Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença inflamatória crônica, sistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, com frequente comprometimento renal. Apresenta morbidade e mortalidade variáveis a depender dos órgãos acometidos. O presente estudo propõe-se a apresentar e discutir o caso de paciente de 21 anos, com lúpus eritematoso sistêmico acompanhado no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" de São Paulo, entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021, que manifestou acometimento renal e hematológico grave. Para tanto, realizou-se uma revisão de literatura baseada na consulta às seguintes bases de dados: MEDLINE, PubMed, LILACS, COCHRANE e SciELO. Concluiu-se que o diagnóstico precoce e a terapia agressiva inicial elevam sobremaneira o índice de sucesso clínico.

**Descritores:** Lúpus eritematoso sistêmico; nefrite lúpica.

#### ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a chronic, systemic inflammatory disease of unknown cause and of an autoimmune nature, with frequent renal impairment. It presents variable morbidity and mortality depending on the affected organs. The present study proposes to present and discuss the case of a 21-year-old patient with systemic lupus erythematosus followed up at the State Public Servant Hospital "Francisco Morato de Oliveira" in São Paulo, between December 2020 and January 2021, who manifested severe renal and haematological. For that, a literature review was carried out based on the consultation of the following databases: MEDLINE, PubMed, LILACS, COCHRANE and SciELO. It was concluded that early diagnosis and initial aggressive therapy greatly increase the clinical success rate.

**Keywords:** lupus erythematosus systemic; lupus nephritis.

#### Correspondência:

Beatriz Moura e Sucupira  
E-mail: [beatrizsucupira@gmail.com](mailto:beatrizsucupira@gmail.com)  
Data de submissão: 10/05/2021  
Data de aceite: 21/08/2022

#### Trabalho realizado:

Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de auto-anticorpos, especialmente os direcionados contra antígenos nucleares (fator antinuclear - FAN), o DNA, histonas e ribonucleoproteínas (RNP). A prevalência varia de 14 a 50 por 100.000 habitantes em estudos norte-americanos. Acomete de nove a dez vezes mais mulheres que homens, principalmente na idade reprodutiva. A doença pode ocorrer em todas as raças e não apresenta uma área de maior incidência pelo mundo <sup>1</sup>. Suas manifestações polimórficas e a inexistência de um exame laboratorial sensível e específico dificultam seu diagnóstico. Ocasionalmente, alguns pacientes não preenchem inicialmente os critérios clínicos e sorológicos para estabelecer esse diagnóstico, já que pode apresentar apenas manifestações isoladas de acometimento de órgãos-alvo.

A nefrite lúpica (NL) é o resultado de alterações tubulares, intersticiais, vasculares e glomerulares. O ataque a esse último compartimento por complexos imunes está bastante relacionado às manifestações clínicas da NL. A literatura reforça que essa afecção costuma aparecer de 6 a 36 meses após o diagnóstico de LES, mas pode ocorrer como manifestação inicial da doença. O envolvimento renal no LES acontece em cerca de 60% dos casos. Entretanto, alterações histopatológicas são vistas em até 90-100% dos pacientes <sup>2</sup>. Sua importância reside no valor para o prognóstico do paciente. É o preditor mais importante no aumento de morbidade e mortalidade em pacientes com LES <sup>3</sup>.

O diagnóstico de NL é definido laboratorialmente pela presença de um ou mais dos seguintes achados: proteinúria persistente superior a 500mg/24h ou  $\geq 3+$  no sedimento urinário e presença de cilindros celulares (hemáticos, leucocitários, epiteliais

ou granulosos). A severidade da nefrite varia muito, desde lesões discretas com doença subclínica a formas com potencial de progredir para doença renal crônica (DRC) terminal.

## OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é relatar um caso de lúpus eritematoso sistêmico grave, que evoluiu com nefrite lúpica em um paciente jovem do sexo masculino, e realizar uma revisão bibliográfica sobre o tema, priorizando os aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

## METODOLOGIA

Trata-se de um relato de caso cujas informações foram colhidas diretamente com o paciente durante a internação e por meio da revisão do prontuário, entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021. O acompanhamento foi realizado no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, de São Paulo, SP, Brasil.

Realizou-se uma revisão de literatura baseada na consulta às seguintes bases de dados: MEDLINE, PubMed, LILACS, COCHRANE e SciELO. Os indexadores para a pesquisa foram selecionados segundo os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS/MeSH).

## RELATO DE CASO

Paciente de 21 anos, sexo masculino, solteiro, estudante, natural e procedente de São Paulo. Não referia comorbidades prévias. Iniciou quadro dois meses antes da internação com inapetência, astenia e percepção de massa em região axilar esquerda com aumento progressivo de volume. Há um mês da internação, começou a apresentar febre diária, vespertina, mensurada em 38,0 – 39,0 °C. Procurou assistência médica após um mês de persistência do quadro. No atendimento do

pronto socorro, foi evidenciada pancitopenia em hemograma. Foi admitido em dezembro de 2020 na enfermaria de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo com a hipótese diagnóstica de leucemia linfocítica aguda.

À ectoscopia, verificava-se erupção cutânea eritematosa fotossensível em região malar e adenomegalia dolorosa axilar à esquerda. O abdome era flácido, distendido e com hepatoesplenomegalia palpável. À ausculta pulmonar, presença de discretos estertores crepitantes basais e bilaterais com murmúrio vesicular reduzido em bases.

Realizado mielograma para elucidação diagnóstica que evidenciou aplasia medular que descartou a hipótese inicial de leucemia.

Durante a internação, o paciente percebeu surgimento de edema em ambos os pés,

além de alterações como a urina espumosa, hematúria macroscópica e diminuição do volume urinário.

Elaborou-se então a hipótese clínica de lúpus eritematoso sistêmico (LES), devido aos achados sugestivos de lúpus cutâneo agudo (rash fotossensível em região malar) e uma síndrome edemigênica de possível etiologia glomerular.

Dando prosseguimento à investigação acerca da hipótese de lesão renal por LES, foram solicitados: fator anti-nuclear (FAN), anti-DNA, anti-SM, frações de complemento e proteinúria (Tabela 1). Os resultados mostraram anemia importante, leucopenia, FAN reagente com padrão pontilhado fino denso, anti-DNA nativo reagente, anti-SM reagente, consumo de complemento, análise urinária com hematúria dismórfica e proteinúria de 24 horas em faixa subnefrótica (1,17 g/24h).

**Tabela 1** – Resultados dos Exames laboratoriais

Exames laboratoriais/ Resultados			
Hb: 8,2 mg/dL	Anti Jo: NR	Anti HIV: NR	Urina I
Ht: 25,0%	Anti CCP: NR	Anti HCV: NR	Proteínas +++
Leucócitos: 1.530/mm <sup>3</sup>	Anti RNP: +	Anti HTLV: NR	Hemoglobina +
Plaq: 41.000/mm <sup>3</sup>	Anti LA: NR	VRDL: NR	Nitrito: negativo
FAN + 1/160	Anti Ro: +	Anti Toxoplasmose: NR	Hemácias: 9.000/mL
C3: 23 mg/dL	Anti SM: +	Anti HBs: NR	Leucócitos: 6.000/mL
C4: 1 mg/dL	Anti SCL70: NR	Anti HBc: NR	
Fator Reumatóide: NR	Anticardiolipina: NR		Proteinúria: 1,17 g/24h

**NR:** não reagente

Na investigação da etiologia do quadro anêmico, foi descartada origem hemolítica, com reticulócitos, DHL e haptoglobina em níveis normais. Devido ferritinemia elevada associada a hepatoesplenomegalia foi questionada a presença de síndrome de ativação macrofágica.

Foram solicitados exames de imagem complementares para avaliar a presença de

serosite. O ultrassom abdominal evidenciou hepatoesplenomegalia, sinais de nefropatia aguda, com rins de tamanhos normais e relação cortico-medular preservada e ainda achado de derrame pleural bilateral. O ecocardiograma transtorácico apresentava derrame pericárdico.

Dessa forma, confirmou-se a hipótese diagnóstica de LES baseando-se nos novos

critérios de 2019 da *American College of Rheumatology* (ACR). O paciente apresentou o critério obrigatório de FAN reagente, além de: lúpus cutâneo agudo, serosite (derrame pleural e efusão pericárdica), acometimento renal com glomerulonefrite (proteinúria e hematúria), leucopenia, anti-DNAe anti-SM reagentes e complemento reduzido (frações C3 e C4).

Prescreveu-se, então, terapia de indução com corticóide e micofenolato de mofetila. Instituiu-se inicialmente pulsoterapia com metilprednisolona na dose de 1g intravenoso (IV) por 3 dias (entre os dias 3 e 5 de dezembro de 2020) associada a imunoglobulina 400mg/kg por 5 dias (de 4 a 8 de dezembro de 2020). O paciente evoluiu com boa resposta clínica e laboratorial. Apresentou melhora da função renal sem necessidade de terapia de substituição renal. Recebeu alta hospitalar no dia 8 de janeiro de 2021, em bom estado geral, em uso de prednisona 40 mg/dia, hidroxiquina 200mg/dia e micofenolato de mofetila 1g/dia e com programação de seguimento ambulatorial.

## REVISÃO DE LITERATURA

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica crônica, cuja característica mais marcante, do ponto de vista clínico e patológico, é o desenvolvimento de focos inflamatórios em vários órgãos e tecidos. A doença evolui com períodos de exacerbações e remissões comprometendo principalmente pele, articulações, serosas, glomérulos e sistema nervoso central <sup>4</sup>.

Em última análise, o LES é resultado da ação de diversos autoanticorpos produzidos por um desequilíbrio do sistema imunológico. Tais autoanticorpos ligam-se a seus autoantígenos, formando imunocomplexos que ativam o sistema complemento e dão início ao processo de quimiotaxia e inflamação tecidual <sup>5</sup>.

Atualmente, seu diagnóstico é baseado nos critérios de classificação do *American*

*College of Rheumatology* (ACR 2019). Para receber um diagnóstico de LES, é preciso ter como critério obrigatório a presença de FAN reagente associado a um somatório de pontos maior ou igual a 10, baseado em manifestações de pele/mucosas, envolvimento articular, de serosas, renal, neuropsiquiátrico, hematológico e imunológico.

A imunopatogênese das lesões glomerulares autoimunes envolve dois mecanismos: acúmulo e deposição de imunocomplexos circulantes pré-formados e a ligação de autoanticorpos a antígenos no endotélio glomerular.

O padrão de lesão glomerular da nefrite lúpica é descrito a partir da Classificação Histológica da *International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society* (ISN/RPS) de 2003 e é essencialmente relacionado ao local dos depósitos dos imunocomplexos <sup>1</sup>. Eles podem ocorrer no mesângio, no compartimento subendotelial ou no compartimento subepitelial do glomérulo. Depósitos no mesângio e no espaço subendotelial são proximais à membrana basal glomerular (MBG) e estão, por conseguinte, em comunicação com o espaço vascular <sup>6</sup>. Como resultado, a ativação do complemento, com a geração das frações quimiotáticas C3a e C5a, promove o influxo de neutrófilos e de células mononucleares. Essas alterações se manifestam histologicamente por glomerulonefrite mesangial focal ou glomerulonefrite proliferativa difusa e, clinicamente, por um sedimento urinário apresentando hemácias, leucócitos, cilindros celulares e granulares, além de proteinúria e, muitas vezes, um declínio agudo da função renal <sup>7</sup>.

No espaço subepitelial, embora os depósitos também possam ativar o complemento, não há influxo importante de células inflamatórias, já que os fatores quimiotáticos estão separados da circulação pela MBG. Desse modo, limita-se a lesão às células epiteliais glomerulares, sendo a principal manifestação clínica a proteinúria, muitas vezes na faixa nefrótica. Histologicamente, esses pacientes têm

mais comumente nefropatia membranosa. Eventos vasculares inflamatórios e trombóticos podem se sobrepor à lesão tecidual quando os auto-anticorpos apresentam também atividade antifosfolípide <sup>1</sup>.

Os padrões histológicos da nefrite lúpica são extremamente diversificados, incluindo seis classes histológicas distintas. Observa-se também uma capacidade de mudança, de evolução ou involução do padrão histológico, de maneira espontânea ou como resultado do tratamento realizado. Essas informações podem ser obtidas através da biópsia renal.

A avaliação e condução clínica dos pacientes com suspeita de NL são bastante facilitadas através da biópsia renal. Alguns clínicos defendem que as informações clínicas e os dados laboratoriais são suficientes para determinar a presença de envolvimento renal significativo. Entretanto, a biópsia renal pode ser utilizada não só para confirmar a presença de comprometimento renal, mas também para avaliar o grau de atividade, o estágio de cronicidade, determinar o prognóstico e orientar a terapêutica mais adequada para a doença <sup>6</sup>.

Normalmente, manifestações sistêmicas isoladas precedem o acometimento renal. As alterações urinárias são proteinúria, micro-hematúria ou ambas. As manifestações renais são muito variáveis, podendo apresentar-se desde uma proteinúria mínima com alterações urinárias assintomáticas até uma glomerulonefrite rapidamente progressiva.

É importante ressaltar que a apresentação clínica da nefrite lúpica pode não refletir com precisão a gravidade dos achados histológicos. Pacientes com proteinúria inferior a 500 mg/dia e sedimento de urina sem alterações marcantes, que não necessitam ser submetidos à biópsia renal, podem apresentar uma classe de nefrite que merece terapia imunossupressora. Esses pacientes apenas serão identificados como candidatos a essa terapêuti-

ca se uma piora da função renal for observada durante exames de acompanhamento <sup>6</sup>.

O prognóstico é estabelecido principalmente pela presença de creatinina elevada no início do seguimento. Raça negra, desenvolvimento de glomerulonefrite e baixo nível socioeconômico, têm sido apontados como indicadores de pior prognóstico <sup>6</sup>. Outros fatores estudados como sexo, idade e presença de hipertensão arterial à época da biópsia apresentam valor prognóstico discutível.

Em relação ao tratamento, dois conceitos importantes devem ser estabelecidos, tendo em vista que serão essenciais na avaliação da eficácia do tratamento: remissão completa e remissão parcial <sup>1</sup>. O objetivo principal do tratamento é alcançar a remissão completa, que deve ser atingida idealmente durante o chamado “período de indução” (6 meses) e mantida durante o “período de manutenção”. Esse resultado implica geralmente em bom prognóstico a longo prazo. No entanto, apesar dos esquemas terapêuticos atuais, menos de 50% dos pacientes com NL obtêm remissão completa nos primeiros seis meses de tratamento.

Os esquemas terapêuticos são orientados de acordo com a agressividade do acometimento renal.

Nas formas proliferativas da NL (classes III e IV), o risco de evolução para lesão renal é alto. Portanto, o tratamento é urgente e deve ser intensivo, mesmo na ausência de comprovação histológica <sup>8</sup>.

O tratamento inicial deve incluir pulsoterapia com metilprednisolona, na dose de 0,5–1 g via intravenosa (IV) durante três dias. A seguir, administra-se prednisona entre 0,5 a 1 mg/kg/dia por três a quatro semanas, com redução subsequente, objetivando alcançar a dose de 5–10 mg/dia em seis meses. Em conjunto com o corticosteroide, inclui-se ciclofosfamida IV 0,5–1 g/m<sup>2</sup> de superfície corporal, mensalmente durante seis meses

ou ciclofosfamida IV 0,5 g a cada 15 dias durante três meses. Outra opção seria incluir o micofenolato de mofetila, na dose de 2–3 g/dia. Atualmente, não existe estudo que demonstre superioridade de uma dessas duas drogas em relação à outra. A ausência de resposta ou agravamento da doença renal após três meses de terapia adequada sugerem a necessidade de considerar mudança precoce do protocolo de indução. Após seis meses de tratamento nesta fase, se a remissão completa ou remissão parcial não tiverem sido alcançadas, considera-se refratariedade na indução. Recomenda-se então uma nova terapia com metilprednisolona e substituição da ciclofosfamida por micofenolato de mofetila, ou do micofenolato de mofetila pela ciclofosfamida <sup>9</sup>.

Para manutenção, a azatioprina ou o micofenolato de mofetila estão indicados para os pacientes que tenham alcançado remissão total ou parcial na fase de indução. Vale ressaltar que o micofenolato de mofetila se mostra superior à azatioprina, e é o tratamento de escolha nesses casos. A azatioprina deve ser reservada para casos que apresentem intolerância ou contra-indicação ao uso do micofenolato, como pacientes grávidas. O tempo de uso desses fármacos deve ser no mínimo de 36 meses. A sua suspensão apenas deve ser realizada quando o paciente atingir e manter remissão completa sustentada <sup>10</sup>.

A terapia renal substitutiva se faz necessária em cerca de 10% a 29% dos pacientes com NL, especialmente naqueles pacientes que desenvolvem doença renal crônica.

## CONCLUSÃO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune, com envolvimento multisistêmico, caracterizado por uma desregulação do sistema imune, ativando células B com consequente produção de auto-anticorpos.

Diante do exposto, foi apresentado um caso de lúpus eritematoso sistêmico grave, em

um paciente jovem do sexo masculino que iniciou o quadro com alterações hematológicas importantes, que sugeriram leucemia linfocítica aguda, porém evoluiu com nefrite lúpica, e fechou critérios para úpus eritematoso sistêmico com necessidade de pulsoterapia com corticóide e micofenolato. A evolução clínica do caso relatado foi favorável, com nítida melhora clínica e recuperação progressiva da função renal e dos padrões hematológicos.

## REFERÊNCIAS

1. Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, et al. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lúpus nephritis. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(1):1–21.
2. Schwartz N, Rubinstein T, Burkly LC, Collins CE, Blanco I, Su L, et al. Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):R143.
3. Zabaleta-Lanz ME, Muñoz LE, Tapanes FJ, Vargas-Arenas RE, Daboin I, Barrios Y, et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15(12):845–51.
4. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald J, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797–808.
5. Shirai T, Hirose S. Molecular pathogenesis of SLE. *Springer Semin Immunopathol*. 2006;28(2):79–82.
6. Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lúpus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(12):2028–35.
7. Keusseyan SP, Silva NP, Hilário MO, Okuda EM, Terreri MT, Andrade LE. Diagnostic performance and clinical associations of antibodies to the chromatin antigenic system

in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(5):703–12.

8. Mok CC, Ying KY, Ng WL, Lee KW, To CH, Lau CS, et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med.* 2006;119(4):355.e 25-33.

9. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as

continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1076–84.

10. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886–95.

## Epistemologia da psiquiatria: Uma reflexão sobre o conceito de doença mental

### *Epistemology of Psychiatry: A reflection on the concept of mental illness*

Pedro Samaia de Castro, Ariel Cesar de Carvalho, Durval Mazzei Nogueira  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

A psiquiatria possui como objeto de estudo a doença mental e os "sintomas mentais", porém a forma como estes são definidos oscila ao longo da história. Este trabalho visa discutir a epistemologia da psiquiatria através de alguns aspectos filosóficos e históricos trazendo a discussão ao paradigma vivido atualmente. A hegemonia de sistemas classificatórios como o DSM-V e a CID-11 criam uma visão limitada frente à heterogeneidade das síndromes psiquiátricas e ao seu desenvolvimento. Leva em conta somente o aspecto sintomatológico e não considera diferentes formas de formação desses sintomas. O modelo de estudo é uma revisão narrativa de estudos com o objetivo de levar a uma reflexão e conceituação de alguns conflitos existentes no paradigma psiquiátrico atual. A predominância dos modelos ditos atóricos e o conflito com outras formas de se produzir conhecimento dentro da psiquiatria demandam uma ampliação da discussão da natureza híbrida dos sintomas psiquiátricos.

**Descritores:** Psiquiatria; conhecimento da psiquiatria; sintomas psíquicos; transtornos mentais; transtornos mentais/diagnóstico.

#### ABSTRACT

Psychiatry has mental illness and "mental symptoms" as its object of study, however, the way these are defined has fluctuated throughout history. This work aims to discuss the epistemology of psychiatry through some philosophical and historical aspects, bringing the discussion to the current paradigm. The hegemony of classification systems such as DSM-V and ICD-11 create a limited view of the heterogeneity of psychiatric syndromes and their development. It takes into account only the symptomatological aspect and does not consider different forms of formation of these symptoms. The study model is a narrative review of studies with the aim of leading to a reflection and conceptualization of some existing conflicts in the current psychiatric paradigm. The predominance of so-called atheoretical models and the conflict with other ways of producing knowledge within psychiatry demand an expansion of the discussion of the hybrid nature of psychiatric symptoms.

**Keywords:** Psychiatry; knowledge of psychiatry; psychic symptoms; mental disorders; mental disorders/diagnóstico.

#### *Correspondência:*

Pedro Samaia de Castro  
E-mail: pedro.samaia.castro@gmail.com  
Data de submissão: 09/02/2023  
Data de aceite: 27/02/2022

#### *Trabalho realizado:*

Serviço de Psiquiatria do Hospital do Servidor Público Estadual  
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 2º andar - Vila Clementino -  
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A psiquiatria tem seu objeto de estudo definido como a doença mental ou em um nível abaixo de definição os “sintomas mentais”. Ao longo da história a relação entre a doença mental e a psiquiatria tem oscilado e mudado conforme o pensamento da época. Pode-se remontar a Hipócrates e a teoria dos humores, termos usados atualmente na descrição de características mentais (como melancólico e fleumático, cuja origem estaria em excessos respectivamente de bile negra e amarela no organismo). O objetivo do trabalho apresentado é o de discutir a epistemologia da psiquiatria e alguns aspectos históricos e filosóficos com um olhar aos paradigmas enfrentados atualmente.

A epistemologia é definida de uma forma geral como o estudo dos postulados e bases teóricas que sustentam uma prática ou saber científico. A partir dessa descrição passa a ser importante avaliar a definição de doenças mentais como um objeto de estudo híbrido e complexo. Segundo Marková e Berrios,<sup>1</sup> o estudo das doenças mentais necessariamente precisa combinar diferentes áreas do conhecimento que não seguem regras epistemológicas compatíveis, como exemplo a biologia e a antropologia, sendo assim preciso a adaptação desse objeto.

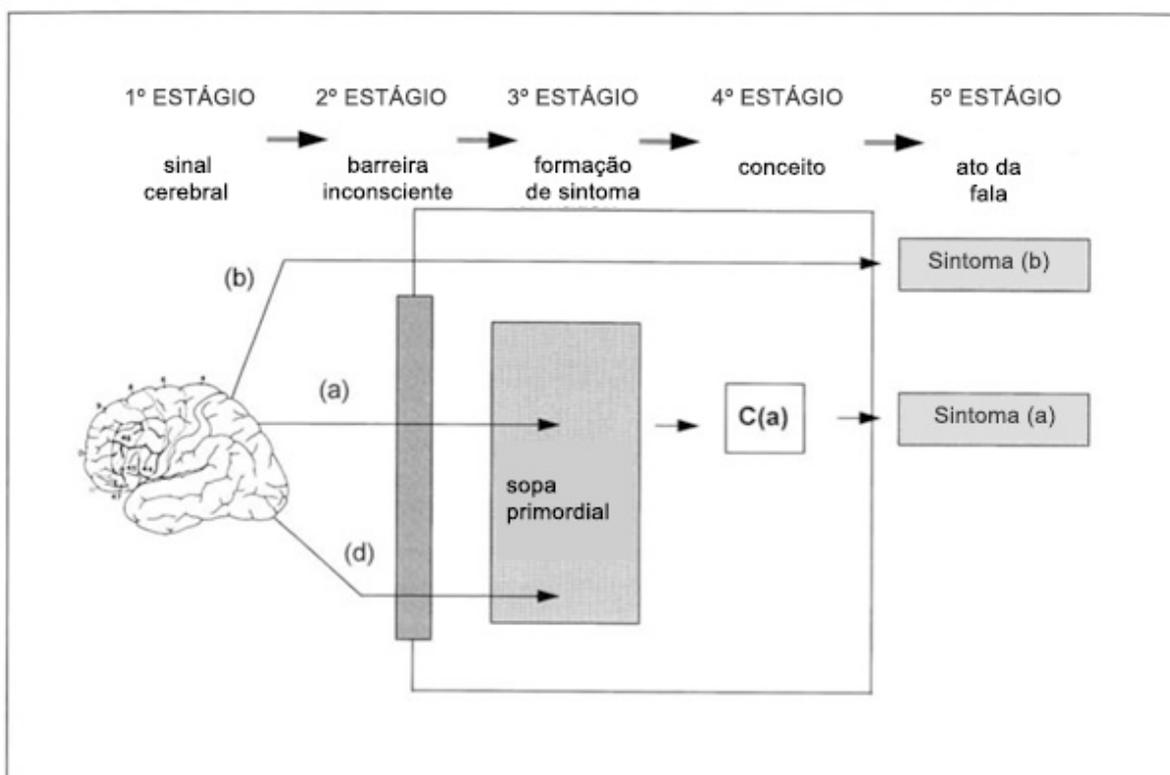
Pode-se considerar a mudança recente na nosologia psiquiátrica, o desenvolvimento do DSM-II (Manual Estatístico e Diagnóstico de Doenças Mentais), como uma mudança na forma de se diagnosticar e, portanto, categorizar as doenças mentais. A publicação em 1980 da terceira revisão do DSM marcou uma mudança do modelo psicossocial da psiquiatria para um modelo unificado de diagnóstico com critérios definidos para a caracterização de transtornos mentais (“DSM-III and the transformation of American psychiatry”, Wilson (1993)<sup>2</sup>. A principal mudança associada ao novo código era a sua padronização de conceitos

e diagnósticos. Anteriormente ao seu desenvolvimento a psiquiatria se baseava em um modelo psicossocial para o diagnóstico e tratamento das doenças mentais, o que gerava críticas e pressões de diferentes setores da sociedade (aqui cita-se principalmente a sociedade americana do século XX) quanto aos tratamentos utilizados, sua eficácia e a atuação do profissional. Ao propor a unificação das doenças mentais sob uma mesma psicopatologia e de critérios definidos a partir de estudos epidemiológicos de associação de sintomas e a sua coexistência como o cerne da criação das síndromes psiquiátricas o DSM é considerado um material ateuórico. Este fato é questionado na literatura<sup>2</sup>.

Essa heterogeneidade de teorias envolvendo as doenças mentais resulta em uma produção de conhecimento na psiquiatria mais frágil e com maiores lacunas. Levando em conta o exposto, este estudo pretende discutir algumas consequências dessas fragilidades assim como elas se mostram na prática e teoria de pesquisa na psiquiatria.

Os sintomas mentais são fenômenos heterogêneos, considerando a formação dos sintomas psiquiátricos segundo Berrios<sup>3</sup> em que a manifestação de sintomas mentais segue cursos diferentes dependendo de qual categoria é usada. A teoria proposta é de que para a formação de um sintoma psiquiátrico uma série de estágios deve ser cumprida. Estes estágios se originam em um estímulo cerebral não consciente, passa a ser percebido pelo indivíduo, formulado e processado de acordo com as possibilidades de cada um. Após esse processamento ele se torna um conceito e então é expresso por meio de palavras ou atos para um observador externo. Esse processo é observado e julgado de trás para frente, sendo o primeiro estágio observado a fala e a interpretação desta fala em um meio cultural comum entre o indivíduo que fala e o observador, que então elabora estas queixas em conceitos que ele mesmo possui.

Pode-se considerar então que os sintomas relatados já são construídos pelo indivíduo ao falar, por exemplo, ao se sentir cansado, com lentificação psicomotora ou pensamentos mais lentificados a pessoa já faz uma associação com o conceito de depressão e comunica ao observador “estou deprimido”. Essas construções apresentam-se com graus diferentes de intensidade de construção consciente. A pressão de fala de um maníaco não tem o mesmo processamento da culpa de um paciente melancólico.



**Figura 1** - Construções primárias. a = Construção primária da sopa primordial; b = o sinal ignora a consciência (do tipo ‘conhecimento implícito’); d = a sopa primordial não é conceituada.

Por isso Marková e Berríos<sup>4</sup> utilizam diferentes vias em que esses fenômenos ocorrem em diferentes intensidades. Seguindo a figura 1 a via “a” corresponde à criação completa do sintoma, desde o estímulo cerebral, a sua conceptualização dentro das possibilidades de interpretação dentro da “sopa primordial” (esta “sopa” consistiria nas diferentes possibilidades de associação do estímulo originário moldada pelas experiências, vivências e alterações, as quais aquele indivíduo foi submetido ao longo da vida), a conceituação deste sintoma dentro de um conceito e por fim a emissão desse conceito por meio da fala.

Na segunda via determinada pela letra “b”, o sintoma mostra-se como um correlato direto do estímulo cerebral sem passar por conceituação ou percepção do indivíduo. Seria semelhante à taquilalia presente em um episódio maníaco ou lentificação psicomotora em episódios depressivos graves. Estas duas vias não consistem em uma dualidade ou de forma binária mas sim como pólos de um contínuo em que podem ocorrer intensidades variáveis de percepção.

Por fim a última via “d” ocorre quando um estímulo cerebral é percebido pelo indivíduo, porém este não é capaz de criar um conceito desta sensação ou alteração sensorial e dessa forma não consegue transmitir essa percepção através da fala. A forma mais presente desta via de sintomas seria no Trema, o período do início de uma psicose onde o indivíduo tem uma forte sensação de angústia e desconforto associada ao sentimento de que algo está errado, porém

sem ainda estruturar delírios ou alucinações ao redor desta sensação. Seria neste momento em que se pode avaliar o estímulo cerebral sem alterações.

No entanto, há alguma divergência. Em outro artigo, *Delusions as “Wrong Beliefs”: A Conceptual History* (1991)<sup>5</sup>, ao discutir sobre a formação de delírios e a sua legitimação lógica, Berrios contesta o pressuposto de que todo ato de fala carrega conteúdo a ser analisado. Em sua descrição ele discute que a formação do delírio não segue as mesmas etapas lógicas de uma crença sendo assim um processo separado sem objetivo de transmitir conteúdo<sup>5</sup>.

Esta concepção do sintoma psiquiátrico permite que um mesmo estímulo gere diferentes apresentações. A partir do momento em que o estímulo orgânico deve ser processado em diferentes maneiras e estágios há um aumento das possibilidades de resultados e permutações do resultado. Estas diferentes apresentações são chamadas de fenótipos comportamentais. A depender da interpretação do sujeito e a forma como ele irá falar sobre as suas sensações altera-se a codificação e a interpretação do observador frente ao exposto em graus diferentes. Por exemplo, um sujeito pode mostrar-se com aumento da psicomotricidade, alteração da forma do pensamento e pressão de fala. Mas se este não tiver uma capacidade de transmitir os conceitos sobre o que ocorre com ele naquele momento seria muito difícil para o observador chegar a uma conclusão do que se passa. Uma possibilidade torna-se analisar o conteúdo da fala, “estou assim por que o meu aluguel irá vencer e não tenho dinheiro”, “estou assim por que me prenderam contra a minha vontade neste hospital, sou importante demais para estar aqui, Deus me escolheu como seu mensageiro”, “estou assim por que meu vizinho quer me matar”.

Para dar conta desta estrutura, o pensamento complexo apresentado por Morin (2001)<sup>6</sup> em *Introdução ao pensamento Comple-*

to, ajuda a formular bases epistemológicas para o seu funcionamento. Edgar Morin, pseudônimo de Edgar Nahoum, define o pensamento complexo como a forma de dar conta de problemas impossíveis de compreender sem levar em conta seus opostos e movimentos. Em seu livro Morin começa a discussão com seguinte trecho<sup>6</sup>:

Qualquer conhecimento opera por seleção de dados significativos e rejeição de dados não significativos: separa (distingue ou disjunta) e une (associa; identifica); hierarquiza (o principal, o secundário) e centraliza (em função de um núcleo de noções-chave); essas operações, que se utilizam de lógica são de fato comandadas por princípios “supralógicos” de organização do pensamento ou paradigmas, princípios ocultos que governam nossa visão das coisas e do mundo sem que tenhamos consciência disso.

Em sua citação o filósofo dá ênfase em processos simplificadores do conhecimento como necessidade epistemológica de sua organização. Como já foi discutido houve mudanças tanto do foco como da centralização do conhecimento da psiquiatria após o DSM-III, ao sair de bases psicanalíticas e psicossociais e adentrar em bases empíricas e supostamente ateóricas. Porém, acaba-se por sair de um problema para entrar em outro já que a construção do conhecimento não mudou permanecendo com as mesmas falhas de antes. Um modelo cuja capacidade de conter a complexidade das vivências humanas acaba, na verdade, limitando-as<sup>3</sup>.

As origens da distinção e dualidade do objeto de estudo da psiquiatria tem suas origens em Descartes. Como cita o filósofo:

Vivemos sob o império dos princípios de disjunção, de redução e de abstração, cujo conjunto constitui o que chamo de “paradigma da simplificação”. Descartes formulou este paradigma essencial do Ocidente, ao separar o sujeito pensante (*ego cogitans*) e a coisa entendida (*res extensa*), isto é, filosofia e ciência, e ao colocar como princípio de verdade

as idéias “claras e distintas”, ou seja, o próprio pensamento disjuntivo.

Os conceitos propostos são utilizados como base para o pensamento complexo, o princípio dialógico, princípio recursão organizacional e o princípio hologramático. O princípio dialógico se opõe à noção proposta da dialética em que a interação entre conceitos de diferentes sairia uma síntese. Ele defende que a formulação destes conceitos originais sairia não uma terceira idéia, mas que os conceitos são dependentes um do outro para sua existência e estão em diálogo frequente entre si. O DNA gera proteínas dentro de uma célula que por sua vez produz mais DNA e assim não há um mecanismo sem o outro estar ativo. O princípio da recursão organizacional define que a formação dos conceitos não é linear, mas sim, o resultado final afeta o processo de sua própria criação, de maneira a criar uma recursividade entre o objeto formado e a sua própria criação. Esse princípio aplica-se por exemplo à formação da sociedade em que indivíduos compõe a sociedade ao mesmo tempo em que a sociedade é criada pelos indivíduos que ela mesma gera, criando assim um ciclo de transformações. O último princípio, hologramático, supõe que da mesma forma que as partes compõem o todo e o definem, o todo deve ser considerado como algo a mais do que a soma de suas partes. Da mesma forma que a consciência pode ser dividida em seus constituintes do estado psíquico, porém a totalidade do estado psíquico não pode ser resumida à soma das suas partes.

O uso desses princípios pode ser usado para criar um sistema aberto, em que o sistema em si depende de objetos que se inserem fora do próprio sistema. O paradigma para exemplificar um sistema aberto é a célula. Esta possui um DNA no seu centro, um maquinário celular composto de suas organelas e meio interno, uma diferenciação do meio externo por meio de uma barreira semi permeável e dependência do meio externo

para poder se constituir como tal e sobreviver como um sistema aberto simplificado.

## MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio de busca em livros e artigos científicos que apresentassem discussões acerca da epistemologia da psiquiatria objetivando reunir em um trabalho informações gerais e pontuais sobre o tema a ser estudado. Levando isso em consideração Edna Rother (2007) apresenta que os artigos de revisão narrativa são publicações apropriadas para descrever o “estado da arte” de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual.

Para contextualizar e nortear de maneira geral o assunto que será abordado, no início será apresentado questões relevantes ao estudo acerca da história e filosofia da psiquiatria. Justificado pelo fato de cada período histórico construir seu objeto “psiquiátrico” próprio de investigação e, ao longo dos séculos, uma variedade de tais objetos se acumulou. E dentro de cada período histórico, comportamentos que foram selecionados como anormais executaram um papel distinto no que posteriormente veio a ser chamado de transtorno mental, conhecer tal evolução do pensamento filosófico sobre tais comportamentos e sua intersecção com o dito patológico é essencial pra entendermos o que tem de pensamento atual sobre a epistemologia psiquiátrica.

Também serão apresentados problemas atuais da psiquiatria moderna, sendo discutido as classificações diagnósticas atuais, seus benefícios e malefícios para o estudo psicopatológico e repercussões terapêuticas, objetivando a reflexão de perspectivas futuras da especialidade.

É importante ressaltar que, ao considerar as características intrínsecas da revisão narrativa, o estudo não é desenvolvido com base em uma questão norteadora específica, e

sim em um tema amplo. Além disso, a seleção da bibliografia citada no estudo não se pautou em uma estratégia sistematizada, foram selecionados estudos de autores teóricos respeitados academicamente em suas áreas de pesquisas, que objetivavam responder questões epistemológicas da psiquiatria, questões essas, muitas vezes de difícil resposta por estudos empíricos, o que acaba dificultando uma revisão sistemática sobre o assunto.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Reflexões e questionamentos sobre a Psiquiatria atual:

A psiquiatria praticada e ensinada atualmente, na grande maior parte dos locais é pautada pelos sistemas classificatórios. As classificações psiquiátricas, como descreveu (BERRIOS, 1999) <sup>7</sup> podem ser concebidas como: 1) catálogos cronológicos de “fatos” que levam a uma grande e definitiva ordenação final dos transtornos mentais; 2) empreendimentos que refletem as necessidades sociais e políticas de um coletivo; ou 3) narrativas conceituais. De acordo com a terceira abordagem, os sintomas ou distúrbios mentais originam-se da “convergência” – na obra de um ou diversos autores – de palavras, conceitos e comportamentos associados que, em uma análise mais aprofundada, são muitas vezes identificados como participantes de convergências anteriores. Dado que não nenhuma maneira de dizer se uma convergência posterior tem mais validade do que a anterior, elas não podem ser alinhadas em uma série ordenada. O que se pode declarar é que cada convergência constitui uma narrativa autossuficiente que expressa melhor o que cada determinado período histórico pode oferecer. Os sintomas e transtornos mentais são objetos culturais. Isso significa que, além dos dados biológicos, são necessárias informações sobre os propósitos, pressupostos e enquadres sociais

de qualquer classificação. Nesse contexto, discutido por (BERRIOS, 1999)<sup>7</sup>, classificação pode significar: 1) os princípios e regras em torno dos quais os grupos são constituídos – o que alguns chamam de taxonomia; 2) o ato de agrupamento (o ato de incluir) – o que na psiquiatria pode corresponder parcialmente ao diagnóstico; e 3) os próprios agrupamentos (Ex. CID-11 e DSM-V).

As classificações, desde o século XVIII também foram divididas em “naturais” ou “artificiais”. Nesse contexto os objetos podem ser classificados em termos de “características essenciais” ou “características fabricadas”. Levando-se em consideração que os objetos psiquiátricos são construções, argumenta-se que as classificações psiquiátricas devem ser consideradas “artificiais” (BERRIOS, 1999) Esse fato pode explicar por que desde o século XIX, variáveis “aproximadas” foram utilizadas persistentemente a fim de estabelecer a ontologia dos objetos psiquiátricos. As “causas orgânicas”, alterações anatômicas no cérebro, neuropatologia, EEG, variáveis fisiológicas, genética, etc., todos foram buscados em algum momento <sup>7</sup>.

Ao se discutir as classificações psiquiátricas modernas, é importante destacar as mais utilizadas, CID-11 e DSM-V. Fatores econômicos e sociais são importantes para a inclusão na listagem. Isto por si só não é problemático, enquanto a classificação não é exportada do país em que foi construída (BERRIOS, 1999). Nesse tipo de classificação, as classes constituem uma hierarquia e pretendem mapear um determinado universo <sup>7</sup>.

Nos últimos anos, tem sido proposto que grande parte dos transtornos mentais são apenas agrupamento de queixas, em forma de sinais e/ou sintomas, ligados pela mesma episteme, com um baixo índice ontológico, ou seja, não são tipos naturais e, portanto não conseguem sobreviver a uma translocação de um período histórico para o seguinte (BERRIOS,

2015)<sup>3</sup> Classificação de objetos artificiais, tão comuns quanto possam ser, têm apenas função atuarial. O problema é qual a natureza das classificações psiquiátricas. Certamente não daria para acreditar que elas sejam como as plantas e, por isso, algum dia seria possível classificar os transtornos mentais através de um tipo de técnica de diferenciação por gênero e diferença ou pior ainda, a criação de uma espécie de tabela periódica com os elementos neuropsicológicos com base nos quais seria possível prever a existência de algumas formas de transtornos mentais ainda sem descrição <sup>3</sup>.

Uma crítica feita aos sistemas CID-11 e DSM-V refere-se a extensa criação de categorias, e seu caráter ateuórico. E a idéia de que a “descrição sintomática” permita um real conhecimento, com estudos empíricos conclusivos, não se realizou em nenhum momento de maneira substancial. Os transtornos propostos, cada vez mais numerosos, não foram consistentemente revalidados, de modo que cada um deles é ainda discutido, contestado e infirmado. Nessas condições, o objetivo de unificar os diagnósticos não foi alcançado <sup>8</sup>.

Nesse contexto também são incluídos as escalas e testes. Que chegaram furtivamente à psiquiatria, em algum momento ao final dos anos 1950, justificado pelas necessidades “científicas” da indústria farmacêutica incipiente da época. Por exemplo, a Escala de Depressão de Hamilton foi desenhada exclusivamente para avaliação de ensaios clínicos de drogas. Depois de certa resistência, as escalas de classificação se tornaram populares pois pareciam trazer objetividade e confiabilidade para a psiquiatria, Berrios e Marková (2002) <sup>9</sup>. Levando em consideração a natureza híbrida da psiquiatria – uma disciplina na qual o objeto requer tanto as ciências da natureza quanto as humanas – chama-se a atenção, que desde a introdução das primeiras escalas psiquiátricas não ocorreram esforços para justificá-las a partir da perspectiva da epistemologia da psiquiatria.

Uma vez que a justificativa epistemológica geral da mensuração nas ciências naturais, não importa quão bem sucedida, não se aplica automaticamente à psiquiatria <sup>3</sup>.

Quando as escalas se difundiram na psiquiatria, a idéia de que os sintomas mentais eram imensuráveis ainda era maioria na psiquiatria, mesmo entre os não psicanalistas. Tal hipótese da imensurabilidade era justificada pela opinião de que os sintomas mentais eram episódios semânticos e que a mensuração de características externas ao significado ou impostas à sua estrutura – tais como dimensões, intensidade, localização – perderiam o único elemento relevante para sua compressão e manejo. No entanto, a necessidade ética e financeira de mesurar os resultados de ensaios clínicos realizados incentivou a construção dos instrumentos de avaliação, Berrios (2015) <sup>3</sup>. Muitos instrumentos, a exemplo da Escala de Depressão de Hamilton, foram importantes para o contexto, e portanto, incluíram como itens apenas as queixas que se objetivava alterar dentro de período de tempo específicos. Isto, então, os tornava totalmente inadequados para o diagnóstico <sup>9</sup>.

Alegou-se com ênfase que a chegada da “evidência” meta-analítica, as narrativas clínicas e a tomada de decisão na psiquiatria tornaram-se mais “científicas”, e conseqüentemente mais “verdadeiras”. Há poucas “evidências” nos estudos conduzidos até o momento para mostrar que a psiquiatria prevalente atualmente, baseada em estudos analíticos, tenha vantagens significativas sobre o sistema antigo que substituiu, ou seja, a psiquiatria baseada na experiência médica, na autoridade, e no efeito placebo gerado pela relação médico-paciente. O que não é surpreendente, uma vez que só poderiam ser obtidas “evidências” executando um grande “estudo controlado” comparando os dois sistemas, algo que seria praticamente impossível de se realizar. Os psiquiatras estão sendo convidados a aceitar a psiquiatria

baseada no empirismo sem qualquer outra evidência além da chantagem moral criada por alegações de que a matemática é a mais alta forma de ciência e, portanto, tudo o que é possível ser demonstrado através da matemática deve superar o resto. Não se encontra explicado, através de pesquisas de grande escala para essa finalidade, por que a prescrição e tomada de decisão terapêutica baseada exclusivamente em análises estatísticas é significativamente melhor do que a tomada de decisão baseada na experiência do psiquiatra<sup>3</sup>.

## DISCUSSÃO

A natureza incipiente do conhecimento atual sobre a epistemologia e ontologia dos objetos psiquiátricos torna particularmente difícil decidir que alterações no sistema classificatório são necessárias e quais expectativas quem elabora tais classificações deveriam manter em relação à utilidade de classificar os transtornos mentais.

Quanto mais se pensa sobre a aplicação das classificações sobre os transtornos mentais mais se percebe que o problema aqui não é apenas a falta de conhecimento sobre a taxonomia, mas o fato de que os objetos psiquiátricos podem não ser suscetíveis a qualquer classificação<sup>7</sup>.

O excesso de diagnóstico, dado pela extensa criação de categorias pelos sistemas diagnósticos pode levar a algo chamado por alguns autores como medicalização da vida, que pode ser definida como um conjunto de práticas que são apresentados como soluções aos sofrimentos e dificuldades relacionadas ao viver Mbongue et al., (2005)<sup>10</sup>. Apesar de tais sofrimentos serem causadas pelas relações interpessoais, condições sociais e problemas de vida diversos, acabam recebendo diagnóstico psiquiátrico e recebem tratamento para tal, em grande parte, medicamentoso. Situações em que o sujeito se vê expressando dificuldades nos ambientes de trabalho ou escolares, em diferentes etapas e ciclos da vida,

antes compreendidos como processos do viver, cada vez mais são explicados do ponto de vista patológico, sendo compreendidos de maneira restrita ao corpo biológico, sendo classificados nominalmente como transtornos<sup>10-11</sup>.

De uma maneira geral, a medicalização da vida é concebida como um processo que tem transformado aspectos do viver de origem histórica-social em algo meramente biológico. Moyses (2008) define que a “medicalização é fruto do processo de transformação de questões sociais, humanas, em biológicas. Aplicam-se à vida, às concepções que embasam o determinismo biológico, tudo sendo reduzido ao mundo da natureza”<sup>11-13</sup>.

Como modo de se mensurar os ensaios clínicos, no contexto da redução do objeto psiquiátrico ao mundo da natureza, as escalas de avaliação foram incluídas na psiquiatria. Sendo que seu significado numérico e semântico das pontuações são – erradamente – tratados como grandezas contínuas, apesar do fato de serem apenas coleções de avaliações categóricas (itens); não serem feitos para mapear magnitudes contínuas subjacentes (em virtude de sua natureza seletiva); e a “doença” não ser uma grandeza contínua subjacente. Pode-se considerar um triunfo do otimismo e da esperança sobre a realidade, o fato de alguns pesquisadores acreditarem que um número contínuo possa permitir decisões qualitativas extraídas da adição aritmética. Muitos trabalhos em psiquiatria lidam com escores globais como se fossem números contínuos, o que leva a violação de regras estatísticas através de aplicação de técnicas inadequadas para a análise dos dados<sup>3</sup>.

As escalas são consideradas métodos de avaliação “objetivos”, sendo consideradas por muitos uma forma de avaliação superior a uma boa conversa ou a uma entrevista clínica bem-feita. A evidência para tal ponto de vista é limitada, mas vive sobre a crença errônea de que as entrevistas são “subjetivas”. As escalas de avaliação têm se beneficiado muito ao ser

comparados com instrumentos de medicação em geral. Tal ponto de vista traz complicação na justificativa epistemológica necessária para aceitar o pressuposto de que as matrizes numéricas podem mapear e extrair informação da natureza; e que esta informação é confiável e válida. Esta justificativa epistemológica é ainda mais complicada quando nos referimos à mensuração dos objetos psiquiátricos. E este é um campo de estudo que requer muito mais pesquisas do que se tem feito até o momento <sup>9</sup>.

Ao citar necessidade de mais estudos, é importante destacar o papel da chamada psiquiatria baseada em evidência (PBE) na psiquiatria moderna. Tal modo exclusivo de condução do tratamento, baseado único e exclusivamente em *guidelines* e meta-análises implementa uma superficialidade na relação médico-paciente, transformando o relacionamento humano em objetos ou coisas inanimadas, despindo-os de todo o dinamismo. Uma vez suprimida, a relação médico-paciente é despojada de todo o seu poder causal e não pode mais justificar parte da melhora do paciente. Alterações mensuradas por ensaios clínicos são atribuídos somente às drogas. Dizer que essas mudanças dinâmicas são perfeitamente gerenciadas pelos “controles” e “estudos duplo-cego” não é suficiente, uma vez que as interações entre tais fatores dinâmicos e os efeitos de drogas podem ocorrer em um nível não consciente e permanecerem fora do alcance do estudo controlado <sup>3</sup>.

Neste contexto que podemos inserir o pensamento filosófico e da filosofia da ciência como forma de reavaliar os conceitos descritos. Ao simplificar a vivência subjetiva do indivíduo a um número, resultado de escala ou conjunto de sintomas estamos reduzindo as possibilidades daquele fenômeno e da nossa própria compreensão deste. Se não levarmos em conta o aspecto complexo da apresentação destes sintomas, a sua característica mutável, recursiva em si, acabamos por selecionar aqueles que justificam os modelos ao invés de

adaptar os modelos que utilizamos para uma maior abrangência.

Há tentativas de se adaptar o modelo atual e cobrir estas falhas. Recentemente um novo modelo determinado como Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP), tenta suprir a rigidez do modelo categorial proposto pela CID-11 e DSM-V. Este modelo supõe que a sintomatologia psíquica se agrupe naturalmente em covariâncias e de uma forma mais abrangente determinada como “Superclusters” sintomáticos. Esta maneira de ver a psicopatologia aumenta as possibilidades de adaptação frente as mudanças sociais e culturais que alteram o modo de ver a doença mental. Porém ainda não se superam as limitações impostas pela forma de se definir a doença mental <sup>14</sup>.

O oposto também é válido, ao se construir a doença psiquiátrica considerando dados somente psicossociais ou com determinantes sociais acaba se tornando incompleto. Em Sonenreich e Estevão (2012) <sup>8</sup>, a crítica do modelo unicamente psicossocial utiliza o relato de um homem na idade média cujo quadro clínico se apresentava com alucinações auditivas, delírios diversos e ao final assassina a própria mãe e coloca que alguns autores viram esta atuação como forma de rebeldia a restrições sociais impostas sobre ele pelas regras sociais da época. A visão utilizando este modelo também limita a atuação da psiquiatria e do que se espera dos efeitos das medicações e como avalia-los <sup>8</sup>.

## CONCLUSÃO

A psiquiatria é uma ciência nova dentro da medicina, considerando o seu surgimento e nomeação como tal no século XIX. O seu trajeto passou por múltiplas mudanças e paradigmas diferenciados, mas ainda apresenta uma dificuldade em determinar o seu objeto de estudo. Pela natureza híbrida do sintoma e doença psiquiátrica, a utilização de métodos

estatísticos e visão exclusivamente biológica limita a capacidade de abrangência do estudo destes fenômenos.

O distanciamento de um modelo teórico que possa abranger todas essas peculiaridades em que a psiquiatria se insere demanda uma revisão sobre como produzimos conhecimento. A dificuldade de localização dos estudos frente a realidade e o seu distanciamento da realidade clínica também aumentam estes questionamentos.

## REFERÊNCIAS

1. Marková IS, Berrios GE. Mental symptoms: are they similar phenomena? *Psychopathology*. 1995;28(3):147–57.
2. Wilson M. DSM-III and the transformation of American psychiatry: a history. *Am J Psychiatry*. 1993;150(3):399–410.
3. Berrios GE. Rumo a uma nova epistemologia da psiquiatria. São Paulo: Editora Escuta; 2015.
4. Marková IS, Berrios GE. Epistemology of psychiatry. *Psychopathology*. 2012;45(4):220–27.
5. Berrios GE. Delusions as “wrong beliefs”: a conceptual history. *Br J Psychiatry*. 1991;159(Suppl. 14):S6-S13.
6. Morin E. Introdução ao pensamento complexo. 4. ed. Lisboa: Sulina; 2001.
7. Berrios GE. Classifications in Psychiatry: a conceptual history. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999;33(2):145-60.
8. Sonenreich C, Estevão G. O que os psiquiatras fazem: ensaios. 2a ed. São Paulo: Csa; 2012.
9. Berrios GE, Marková IS. Conceptual issues. In: D’Haenen H, Den Boer JA, Willner P. (Eds.). *Biological Psychiatry*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2002. p.1–24.
10. Mbongue TB, Sommet A, Pathak A, Montatruc JL. “Medicamentation” of society, non-diseases and non-medications: a point of view from social pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(4):309–13.
11. Filardi AF, Passos IC, Mendonça SA, Ramalho SA, Ramalho-de-Oliveira D. Medicalização da vida nas práticas vinculadas à estratégia saúde da família. *Rev Latinoam Psicopatol Fund*. 2021;24(2):421–45.
12. Almeida MR, Gomes RM. Medicalização social e educação: contribuições da teoria da determinação social do processo saúde-doença. *Nuances: estudos sobre Educação*. 2014;25(1):155–75.
13. Moysés MA. A medicalização da educação infantil e no ensino fundamental e as políticas de formação docente: a medicalização do não-aprender-na-escola e a invenção da infância anormal. In: 31ª Reunião Anual da Anped; 2008. p.1–25.
14. Krueger RF, Robbs KA, Conway CC, Dick DM, Dretsch M, Eaton NR, et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): II. Externalizing superspectrum. *World Psychiatry*. 2021;20(2):171–93.

## **Dermatomiosite juvenil** *Juvenile dermatomyositis*

Lauren Louise Gomes Pinto, Luis Fernando Vitule, Luciana Costa Silva, Gladstone Mattar  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

### **RESUMO**

A dermatomiosite juvenil é uma afecção rara, mais comum na faixa etária pediátrica. Os exames de imagem auxiliam na identificação de seus diversos achados, como a miosite, as alterações pulmonares e a calcinose. Esse texto fala sobre um caso de dermatomiosite juvenil em uma criança de 3 anos.

**Descritores:** Dermatomiosite; dermatomiosite juvenil; miopatias inflamatórias.

### **ABSTRACT**

Juvenile dermatomyositis is a rare condition but among childhood inflammatory myopathies, it is the most frequent. Radiology plays an important role identifying multiple findings like myositis, lung involvement and calcinosis. This text is about a 3 year old child with juvenile dermatomyositis.

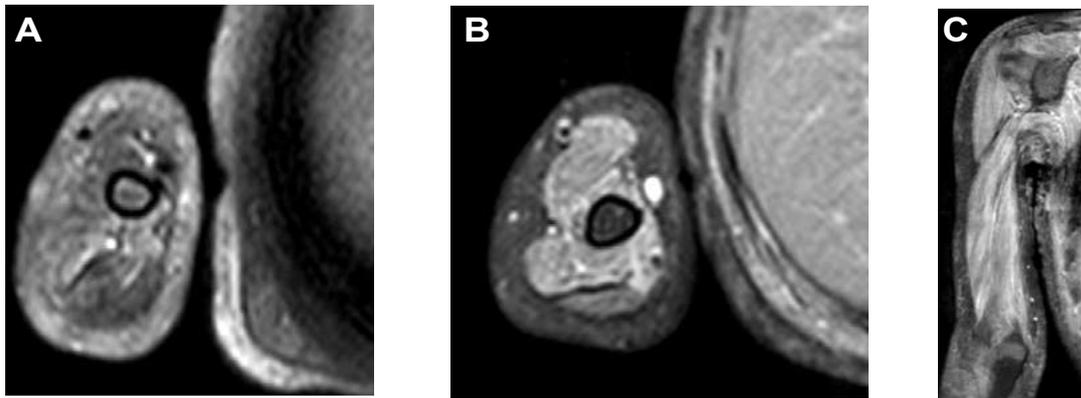
**Keywords:** Dermatomyositis; juvenile dermatomyositis; inflammatory myopathies.

#### **Correspondência:**

Lauren Louise Gomes Pinto  
E-mail: laurenlouisegp@gmail.com  
Data de submissão: 03/01/2023  
Data de aceite: 31/03/2023

#### **Trabalho realizado:**

Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 1º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.



Imagens - Ressonância Nuclear Magnética de braço direito

Na imagem **A**, corte axial de RM ponderada em T2 de braço direito que mostra alto sinal difuso da musculatura. Na imagem **B**, corte axial de RM com contraste paramagnético mostra impregnação pelo meio de contraste da musculatura. Na imagem **C**, corte coronal de RM mostra impregnação por meio de contraste do mesmo membro.

## INTRODUÇÃO

Na dermatomiosite juvenil (DMJ) é frequente a presença de sintomas gerais como febre, fadiga, anorexia, indisposição, irritabilidade e retardo do crescimento durante o início e a evolução da doença.<sup>1</sup>

O acometimento muscular caracteriza-se principalmente por fraqueza, que pode afetar todos os músculos, porém, mais comumente atinge a musculatura proximal, principalmente as cinturas pélvica e escapular e os flexores anteriores do pescoço e tronco. Em cerca de 25% dos casos, os músculos da faringe, hipofaringe ou palato são acometidos e podem levar a sintomas como disfonia, disfagia, voz anasalada e regurgitação de líquidos. O eritema é alteração cutânea comum. As manifestações cutâneas patognomônicas da DMJ são o heliotropo e as pápulas de Gottron. O primeiro consiste em um eritema ao redor dos olhos, principalmente na pálpebra superior, geralmente associado a edema periorbitário. As pápulas de Gottron são erupções na face extensora das articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais. A calcinose é bem mais comum na doença juvenil do

que em adultos<sup>1</sup>. Outra alteração frequente é a lipodistrofia.

Em 2017 a *European League Against Rheumatism* (EULAR) e o *American College of Rheumatology* (ACR) desenvolveram critérios diagnósticos, entre eles: fraqueza muscular, alterações laboratoriais como elevação da creatinoquinase (CPK) ou da desidrogenase láctica, positividade para o autoanticorpo anti-Jo-1, características da biópsia muscular e manifestações cutâneas. Se um paciente atender aos critérios EULAR/ACR e tiver idade de início de sintomas menor que 18 anos, associada a heliotropo ou pápulas de Gottron ou sinal de Gottron, o diagnóstico de dermatomiosite juvenil é estabelecido<sup>2</sup>.

O estudo de imagem por ressonância magnética apesar de não fazer parte daqueles critérios diagnósticos, é de grande importância na avaliação do comprometimento muscular. O padrão mais comum no início do curso da doença consiste em edema simétrico com preservação da morfologia muscular. Com a progressão no decorrer de meses e anos pode surgir atrofia muscular.

Este trabalho tem como objetivo a apresentação de imagens referentes a um caso clínico de dermatomiosite juvenil.

## DISCUSSÃO

Os estudos de ressonância nuclear magnética mostram os achados musculares mais comuns da doença. Na RM, a DMJ é encontrada com um padrão de edema acometendo a musculatura estriada, caracterizado por aumento da intensidade do sinal dos músculos nas sequências ponderadas em T2, com a arquitetura muscular preservada inicialmente. O edema da DMJ tende a ser bilateral e simétrico, acometendo inicialmente os músculos proximais. O acometimento muscular na DMJ é mais evidente na cintura escapular e pélvica. Com a progressão da doença pode ocorrer infiltração gordurosa e atrofia muscular. O grau de edema está relacionado diretamente com a atividade da doença<sup>3-5</sup>.

Além do edema muscular podem ser observadas alterações inflamatórias da pele, do tecido subcutâneo e da fáscia, também caracterizadas por aumento da intensidade do sinal. O acometimento da fáscia ocorre nos grupos musculares acometidos<sup>5</sup>.

Com o avanço da doença podem surgir calcificações amorfas ou laminares nos músculos e nas fâscias, que são mais bem visualizadas na tomografia computadorizada<sup>6</sup>.

## CONCLUSÃO

A dermatomiosite juvenil é uma doença inflamatória rara que apresenta riqueza de manifestações clínicas, que acomete principalmente a pele e os músculos. O diagnóstico precoce e o início do tratamento com a adesão do paciente são indispensáveis para evitar a progressão da doença.

Os exames de imagem, apesar de não pertencerem aos critérios estabelecidos para o diagnóstico, são essenciais para estimar o grau de acometimento muscular, pulmonar e para a avaliação de complicações da doença.

No início do século XIX, quando a doença foi descrita pela primeira vez, apenas complicações tardias como calcificações grosseiras em radiografias podiam ser vistas com a tecnologia disponível. Hoje as fases iniciais já conseguem ser detectadas por métodos mais modernos como a ressonância magnética e novos avanços auxiliarão ainda mais no acompanhamento clínico desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Rosa Neto NS, Goldenstein-Schainberg C. Juvenile dermatomyositis: review and update of the pathogenesis and treatment. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(3):299-312.
2. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology: classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1955-964.
3. Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet.* 2000;355(9197):53-57.
4. May DA, Disler DG, Jones EA, Balkissoon AA, Manaster BJ. Abnormal signal intensity in skeletal muscle at mr imaging: patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics.* 2000;20 Spec No:S295-S315.
5. Kanne JP, Yandow II DR, Haemel AK, Meyer CA. Beyond skin deep: thoracic manifestations of systemic disorders affecting the skin. *Radiographics.* 2011;31(6):1651-68.
6. Smitaman E, Flores DV, Gómez CM, Pathria MN. MR Imaging of Atraumatic Muscle Disorders. *Radiographics.* 2018;38(2):500-22.

## **ORIENTAÇÃO AOS AUTORES**

A Revista Científica do Iamspe é uma publicação oficial do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual - Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, **ISSN 2316-817 X**.

Com periodicidade quadrimestral, é aberta à publicação de artigos científicos referentes à saúde, qualquer que seja sua origem, desde que atenda as orientações das exigências técnicas para submissão de artigos.

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, os artigos serão encaminhados para análise e avaliação dos revisores. Os comentários serão devolvidos para que os autores possam utilizar as opiniões ali emitidas, se assim julgarem necessário.

Concluídas as correções sugeridas, o trabalho definitivo deverá ser reencaminhado ao e-mail da revista. Ao ser aprovado pelos editores e revisores, o artigo seguirá para diagramação.

A editoria se outorga o direito de fazer pequenas correções de idioma ou de digitação, sem qualquer mudança de sentido do escrito.

### **SEÇÕES**

Compõem a Revista Científica do Iamspe as seguintes seções: editorial, opinião do especialista, artigo original, revisão da literatura, relato de caso, relato de caso + revisão da literatura, aprendendo com a imagem.

#### **1. EDITORIAL**

Página de comunicação dos editores com os leitores.

Até 1 (uma) lauda

#### **2. OPINIÃO DO ESPECIALISTA**

Texto que aborde um tema de interesse relacionado ao exercício profissional do público-alvo, escrito por um autor escolhido pela editoria.

Até (2) duas laudas

#### **3. ARTIGO ORIGINAL**

Apresentação de pesquisas originais, não publicadas anteriormente e devem conter os seguintes itens:

- Título (português e inglês);
- Resumo estruturado (português e inglês);
- Palavras-chaves (português e inglês) baseadas no DeCS da Bireme;
- Introdução;
- Objetivos;
- Metodologia;
- Resultados;
- Discussão;
- Conclusões;
- Referências (Metodologia Vancouver);
- Até 3000 palavras e 30 referências.

#### **4. REVISÃO DA LITERATURA**

Representa a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais sobre o tema (sugere-se utilizar a tecnologia das revisões sistemáticas e finalizar, se possível, por uma metanálise).

Até c.3000 palavras e 50 referências.

O título, resumo, palavras-chaves e referências bibliográficas deverão ter o mesmo formato descrito anteriormente.

## 5. RELATO DE CASO

Apresentação de casos clínicos com interesse especial para o profissional com os devidos comentários fundamentados na literatura especializada.

Até 2 (duas) laudas e até c.1000 palavras e 10 referências.

O título, resumo, palavras-chaves e referências bibliográficas deverão ter o mesmo formato descrito anteriormente.

## 6. RELATO DE CASO + REVISÃO DA LITERATURA

Apresentação de casos clínicos com interesse especial para o profissional. Devem vir acompanhados de análise da literatura especializada recente.

Até c.3000 palavras e 30 referências.

O título, resumo, palavras-chaves e referências bibliográficas deverão ter o mesmo formato descrito anteriormente.

## 7. APRENDENDO COM A IMAGEM

Análise de imagens (radiológicas, ultrassonográficas, histopatológicas, etc.) de casos clínicos com interesse especial para o profissional.

Até (2) duas laudas.

## EXIGÊNCIAS TÉCNICAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos ou Animais da Instituição em que o trabalho foi realizado, indicando o número do CAAE; (<http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>)

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), quando referente à artigos de pesquisa envolvendo seres humanos (inclusive para relatos de casos);

- Termo de Consentimento e de Exclusividade para publicação na Revista Científica do Iamspe;

- Texto redigidos em português. Eventualmente, e de acordo com a Chefia Editorial, poderão ser publicados em inglês ou espanhol;

- Artigo em formato Word (arquivo .doc ou .docx), texto digitado em espaço duplo, fonte Times New Roman, tamanho 12, margem 2,5 cm de cada lado, destacando cada seção do artigo.

- **TABELAS (MÁXIMO 4):** Devem ter título e cabeçalho para suas colunas. A numeração das tabelas deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem que foram citadas no texto. No rodapé da tabela, deve constar legenda para abreviações e citados os testes estatísticos utilizados.

- **FIGURAS (IMAGENS, GRÁFICOS, FOTOGRAFIAS E ILUSTRAÇÕES):** Máximo 2, devem ser citadas no texto e a numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos. Se as figuras já tiverem sido anteriormente publicadas, deverão vir acompanhadas na legenda da ilustração, da fonte original de publicação.

- **REFERÊNCIAS:** Metodologia Vancouver: Devem ser numeradas consecutivamente, e precisam constar no texto na mesma ordem em que foram citadas identificadas com números arábicos sobrepostos. Para todas as referências, citar o máximo de três autores. Acima disso, citar os três primeiros, seguidos da expressão et al., Exemplos do estilo Vancouver estão disponíveis no site da *National Library of Medicine (NLM)* em *Citing Medicine*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>.

- **SIGLAS:** No texto devem vir precedidas de seu significado. Não devem constar no resumo ou na conclusão, onde as expressões devem ser grafados por extenso.

Obs. O número maior de tabelas ou figuras dependerá de avaliação da editoria.



