



Revista Científica do Iamspe



Expediente

Governador do Estado
Tarcísio de Freitas

Secretário de Gestão e Governo Digital
Caio Mario Paes de Andrade

Superintendente Iamspe
Maria das Graças Bigal Barboza da Silva

Chefe de Gabinete Iamspe
Vera Lucia Guerrera

Diretoria Iamspe
Administração - Paulo Sergio Pedrão
HSPE - "FMO" - Dr. Marcelo Itiro Takano
Decam - Claudio Andraos
Cedep - Fabiano Rebouças Ribeiro
DTI - Ricardo Cezar de Moura Juca



Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual

Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa (Cedep)

Diretor: Fabiano Rebouças Ribeiro

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)	Limirio Leal da Fonseca Filho (Urologia)
Ana Rosa Analia Dreher (Radioterapia)	Luiz Augusto Freire Lopes (Mastologia/HU-UFGD)
André Tadeu Sugawara (Medicina Física)	Luiz Roberto Nadal (Cirurgia Geral e Oncológica)
Andrei Borin (Otorrinolaringologia)	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)
Cauê Ocaña Demarqui (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)	Maria Emilia Xavier (Oftalmologia)
Daniela Barros de Souza Meira Andrade (Cirurgia Cardíaca)	Maria Lucia Baltazar (Psiquiatria)
Durval Alex Gomes e Costa (Moléstias Infecciosas)	Marisa T. Patriarca (Ginecologia e Obstetrícia)
Eduardo Lima Pessoa (Radioterapia)	Marta Junqueira Reis Ferraz (Cardiologia)
Eduardo Sérgio Fonseca (Ginecologia e Obstetrícia - UFPB)	Mary Carla Estevez Diz (Nefrologia)
Fabiano Rebouças Ribeiro (Ortopedia e Traumatologia)	Mauricio de Miranda Ventura (Geriatria)
Fábio Papa Taniguchi (Cirurgia Cardíaca)	Paulo César Leonardi (Cg. Aparelho Digestivo e Oncologia)
Gizelda M. da Silva (HCOR)	Reginaldo G. C. Lopes (Ginecologia e Obstetrícia)
Heitor Pons Leite (Pediatria Clínica)	Ricardo Vieira Botelho (Neurocirurgia)
Hudson Ferraz e Silva (Ginecologia e Obstetrícia)	Roberto Bernd (Clínica Médica)
Jaques Waisberg (Gastroclínica/FMABC)	Silvana Vertematti (Pediatria Clínica)
João Guilherme Bertacchi (Anatomia Patológica)	Vera Lúcia Piratininga Figueiredo (Hematologia)
João Manoel Silva Júnior (Anestesiologia)	Werley de Almeida Januzzi (Cardiologia)
José Garone Gonçalves Lopes Filho (Oftalmologia)	Xenofonte Paulo Rizzardi Mazini (UNITAU)
Jose Marcus Rotta (Neurocirurgia)	

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

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 Apoio à Pesquisa - 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

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

Opinião do Especialista

- 7 | **Bom senso no uso de esteroides: uma perspectiva endocrinológica**
Renata Moreira Marques Passos

Artigo Original

- 9 | **Trombocitopenia imune: diagnóstico e evolução de pacientes acompanhados em serviço de referência do Estado de São Paulo**
Immune thrombocytopenia: diagnosis and evolution of patients followed up at a reference service in the State of São Paulo
Géssica Augusto, Perla Vicari
- 19 | **Tratamento de cicatriz hipertrófica após queimaduras com microagulhamento e delivery de triancinolona: série de casos**
Treatment of hypertrophic scars after burns with microneedling and triamcinolone delivery: case series
Thayssa Araújo de Sá Barreto, Giovana Giordani
- 23 | **Comparação entre medicamento em forma de colírio referência vis-à-vis genérico: eficácia e efeitos adversos**
Comparison between generic vis-a-vis reference drugs in the form of eye drops: efficacy and adverse effects
Ronaldo Rezende Jordão Neto, José Garone Lopes Filho, Thais Piedade de Andrade, Eric Pinheiro de Andrade
- 32 | **Características das reações anafiláticas por himenóptero em um hospital terciário entre 2016 e 2022**
Characteristics of anaphylactic reactions by Hymenoptera in a tertiary hospital between 2016 and 2022
Yvan Figueiroa Olguin, Marisa Rosimeire Ribeiro, Maria Elisa Bertocco Andrade, Fátima Fernandes Rodrigues
- 41 | **O impacto da pandemia da COVID-19 no rastreamento de hepatocarcinoma em pacientes com cirrose hepática**
The impact of the COVID-19 pandemic on hepatocellular carcinoma screening in patients with liver cirrhosis
Annita Cavalcante Farias Leoncio, Rogerio Camargo Pinheiro Alves
- 47 | **Avaliação do conhecimento oftalmológico em um programa de residência médica com provas em uma plataforma**
Assessment of ophthalmological knowledge in a medical residency program with tests on a platform
João Pedro Martins e Silva, Eric Pinheiro de Andrade

Revisão de Literatura

- 58 **Via aérea difícil: abordagem pela técnica de intubação acordado**
Difficult airway: approach by awake intubation technique
Tais de Oliveira Sampaio, João Manoel Silva Júnior
- 67 **O papel da troponina e dos escores de risco no departamento de emergência**
The role of troponin and risk scores in the emergency department
Guilherme José dos Santos Ferreira, Werlley de Almeida Januzzi

Relato de Caso

- 72 **Morte súbita de neonato com cardiopatia congênita**
Sudden death of newborn with congenital heart disease
Ana Maria do Amaral Antônio, Hanna Beatriz Pegoraro Tubini, Yasmim Magrin, Gustavo de Oliveira Silva
- 79 **Acute pancreatitis and abdominal vaso-occlusive crisis: a difficult differential diagnosis in sickle cell anemia**
Pancreatite aguda e crise vaso-oclusiva abdominal: um diagnóstico diferencial difícil na anemia falciforme
Perla Vicari, Vitor Queiroz, Vera de Piratininga Figueiredo

Relato de Caso e Revisão de Literatura

- 82 **Tuberculose urogenital**
Urogenital tuberculosis
Mônica Palos Barile, Marta Junqueira Reis Ferraz
- 90 **Doença de Creutzfeldt-Jakob**
Creutzfeldt-Jakob disease
Beatriz Marques dos Santos, Ana Luisa Rosas Sarmiento

Aprendendo com a Imagem

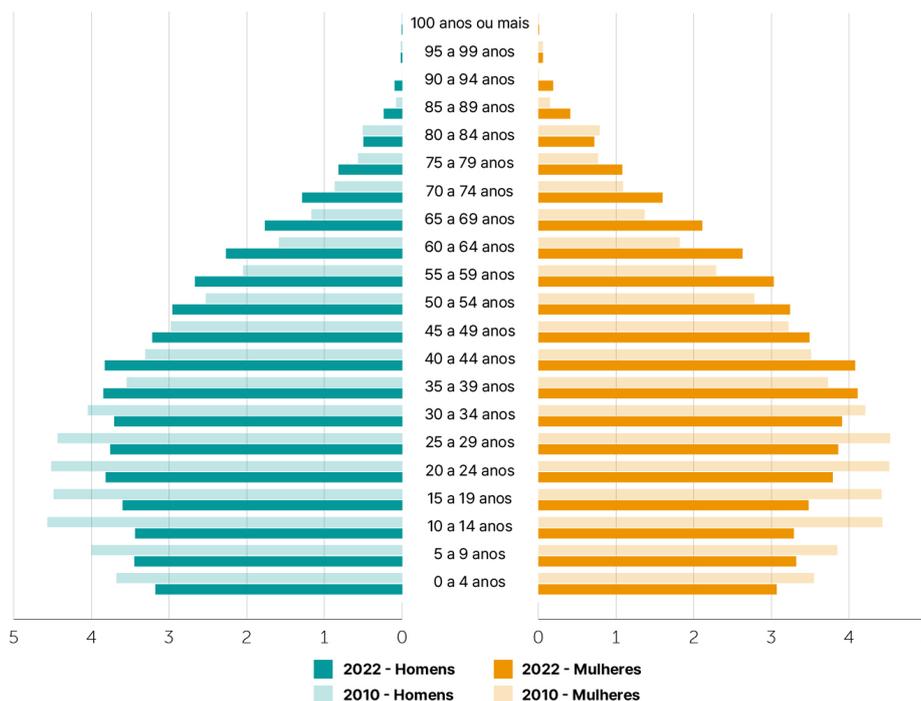
- 97 **Associação entre necrose de língua e maculopatia na arterite de células gigantes**
Association between tongue necrosis and maculopathy in giant cell arteritis
Nathalie Stéphanie Meneguetto, Weldon Silva de Castro, Lucas Nocetti Botini, Eric Pinheiro de Andrade

101 ■ Orientação aos Autores

A mídia leiga publicou nos últimos tempos resultados do recenseamento da população do País realizado em 2022. Pouco se comentou sobre esses dados, embora para os interessados trouxesse surpresas, para as quais as pessoas deveriam dedicar uma parcela de suas preocupações. A população aumentou menos do que se esperava. Além disso, por conta da diminuição da fecundidade (menos nascimentos) e aumento da longevidade das pessoas, a pirâmide populacional sofreu uma modificação importante, com estreitamento de sua base e aumento do número de registrados nos patamares mais altos.

População residente no Brasil (%)

Segundo sexo e grupos de idade, em 2010 e 2022



Fontes: Censo Demográfico 2022: População por idade e sexo - Resultados do universo: IBGE - Censo Demográfico 2010

Isso quer dizer que, quando se olha para o todo, a população do Brasil está envelhecendo e a reposição com a as faixas mais baixas de idade não está realizando a devida compensação. Isso implica que se vai perdendo a força de trabalho do país e o desenvolvimento mais robusto, também. E o que dizer dos aposentados comumente mais idosos? Se a força de trabalho diminuir quem irá sustentá-los?

Essas modificações têm, a meu ver, relação com o exercício da Medicina. O Brasil está criando uma população importante de profissionais médicos os quais deverão pensar muito sobre o caminho a escolher na sua carreira profissional. Que médicos vamos querer?

Acredito que o médico de família será de magna importância para a entrada inteligente dos pacientes no sistema de saúde. Sua formação deve ser estimulada e compensada. E para todos os mais idosos? Minha ideia é que as especialidades ideais serão: Geriatria, Traumatologia e Neuropsiquiatria. Nem abordo o problema dos exageros da propedêutica subsidiária pois que essa progredirá com o avanço da tecnologia para todos.

Dessa forma quero sugerir aos professores de Medicina, aos tutores e aos preceptores que dispendam um tempo para discutir com o corpo discente essas variáveis que estão aí à nossa porta.

Umberto Gazi Lippi
Editor Chefe

Bom senso no uso de esteroides: uma perspectiva endocrinológica

A humanidade vive uma nova era marcada pela superficialidade das relações e adoração à beleza, na qual a busca pelo corpo perfeito tornou-se uma meta obsessiva para muitas pessoas. Em meio ao desejo de alcançar padrões estéticos inatingíveis, exaltados pelas mídias sociais, a sociedade contemporânea acaba por negligenciar as complexidades e nuances da saúde física e mental.

A “ditadura da estética”, alimentada por imagens artificiais e corpos esculpido digitalmente, leva a uma crescente cultura de comparação. Esse fenômeno pode resultar em decisões extremas e, por vezes, prejudiciais no que se refere à saúde. Uma delas diz respeito à utilização de hormônios esteroides para aprimorar a estética corporal. Essa prática é cada vez mais comum e gera grande preocupação para os endocrinologistas, que lidamos com diversas complicações decorrentes do uso hormonal para fins estéticos.

De fato, há indicações precisas para a terapia de reposição hormonal. Estas envolvem principalmente os casos de deficiência hormonal, em que por diversas etiologias, o indivíduo é incapaz de manter uma produção hormonal adequada. Exemplos comuns são os casos de hipogonadismo, congênito ou adquirido, pan-hipopituitarismo, terapia hormonal pós-menopausa, deficiência de hormônio do crescimento, entre outros. Além destas, outras situações que podem indicar o uso de esteroides são casos específicos de paciente críticos, com desnutrição grave, grandes queimados e sarcopenia avançada.

Desde a década de 70, os esteroides anabolizantes vêm sendo utilizados para aumento de desempenho, em jogos olímpicos e competições de alta performance. No início por atletas e fisiculturistas, e mais recentemente por entusiastas da atividade física e até mesmo praticantes de musculação. Segundo levantamentos recentes, o volume de vendas de anabolizantes no Brasil cresceu 45% entre 2019 e 2021. Do uso indiscriminado ao abuso, os riscos à saúde associados ao uso de terapias anabolizantes cresceram de forma galopante, levando jovens sem comorbidades previamente conhecidas a desfechos dramáticos como, por exemplo, inúmeros casos de morte súbita.

Em março de 2023, ocorreu o posicionamento de oito sociedades científicas que emitiram um documento ao Conselho Federal de Medicina (CFM) com o objetivo de pedir atenção em relação a regulamentar o uso de esteroides anabolizantes para fins estéticos e de performance. Assinaram essa carta: a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), a Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte (SBMEE), Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG), a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) e a Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG). O CFM acabou se posicionando em abril de 2023, e aprovou a decisão na qual fica vedada a “prescrição médica de terapias hormonais baseadas em esteroides androgênicos e anabolizantes (EAA), com finalidade estética, para ganho de massa muscular e/ou melhora do desempenho esportivo, seja para atletas amadores ou profissionais, por inexistência de comprovação científica suficiente que sustente seu benefício e a segurança do paciente”.

Dentre as substâncias mais procuradas estão a testosterona e seus derivados, como a oxandrolona, oximetolona, estanozolol e di-hidrotestosterona, com o objetivo de aumento do metabolismo, da massa muscular, redução da gordura corporal e melhora da libido. Quanto às doses, na maioria das vezes, são administradas totalmente ao acaso. No caso do cipionato de testosterona, por exemplo, o uso terapêutico na Endocrinologia é geralmente realizado a cada 14 dias. Para fins estéticos, é cada vez mais comum indivíduos que aplicam diariamente, em doses suprafisiológicas. E é claro que tantos excessos irão provocar consequências.

O maior encanto na Endocrinologia é o fato de nossas glândulas produzirem exatamente a quantidade de hormônios que necessitamos, tudo dentro de um ajuste fino e perfeito, através de *feedbacks* positivos e negativos que mantêm nosso corpo em equilíbrio. Assim, quando o organismo recebe hormônios exógenos, para tentar evitar o excesso deletério, as glândulas deixam de produzir aquele hormônio que está sendo administrado. No caso da testosterona, por exemplo, os testículos deixam de produzir este hormônio enquanto a pessoa estiver usando e leva ao que se chama de hipogonadismo induzido por esteroides anabolizantes. Esse problema pode inclusive tornar-se irreversível, mesmo após a suspensão da testosterona exógena.

E as consequências não param por aí. Pode haver hepatotoxicidade, aumento do risco cardiovascular, com dislipidemia e aumento da pressão arterial, infertilidade, efeitos masculinizantes nas mulheres (aumento do clitóris, excesso de pelos, voz grave), ginecomastia, acne, aumento da oleosidade da pele e cabelos, calvície, e alterações do humor como irritabilidade e agressividade. Quando os indivíduos cessam o uso, o organismo sente falta, levando a sintomas de baixa libido, humor deprimido, cansaço e redução da força e massa muscular. Isso gera um ciclo vicioso, que causa a dependência do uso de esteroides.

Vive-se uma epidemia sem perspectiva lúcida em relação ao uso de hormônios anabolizantes e o modelo social atual. A busca por resultados extraordinários, muitas vezes, pode obscurecer os riscos inerentes ao uso indiscriminado de esteroides anabolizantes. Mas não há ilusões: as promessas de falsos atalhos geram consequências que, muitas vezes, são irreversíveis. A medicina baseada em evidências científicas é a bússola confiável que deve guiar práticas seguras. Portanto, ao considerar quaisquer intervenções que afetem o corpo e a saúde, isso deve ser feito com discernimento, guiado por profissionais comprometidos com a ética médica e com respaldo científico. É necessária uma conscientização urgente. **Um corpo esteticamente saudável não necessariamente implica em saúde.**

Renata Moreira Marques Passos

Endocrinologista

Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)

Trombocitopenia imune: diagnóstico e evolução de pacientes acompanhados em serviço de referência do Estado de São Paulo

Immune thrombocytopenia: diagnosis and evolution of patients followed up at a reference service in the State of São Paulo

Géssica Augusto, Perla Vicari
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 púrpura trombocitopênica idiopática, é uma doença hematológica benigna caracterizada por trombocitopenia. É doença adquirida, cuja etiologia está relacionada à produção de autoanticorpo que age contra a membrana da plaqueta acarretando sua destruição. O sintoma clínico mais comum é o sangramento cutâneo mucoso, na forma de petéquias, equimoses, epistaxe e gengivorragia. Sangramentos mais graves, como o de sistema nervoso central, são menos comuns. O diagnóstico é realizado quando a plaquetometria é menor que $100.000/\text{mm}^3$, sem outras citopenias associadas, e após exclusão de outras causas de plaquetopenia. O tratamento é realizado por meio da imunossupressão do paciente e tem como objetivo manter uma contagem de plaquetas adequada para que não haja prejuízo à hemostasia primária. **Objetivos:** Este trabalho visa traçar o perfil de pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática acompanhados em serviço único de referência e correlacionar os dados encontrados quanto ao diagnóstico, evolução e tratamentos que foram realizados com o que é descrito em literatura. **Métodos:** Estudo analítico observacional retrospectivo sobre o perfil dos pacientes portadores de púrpura trombocitopênica idiopática realizado no período de fevereiro a novembro de 2022, a partir de registros contidos no prontuário eletrônico do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" - HSPE - FMO de São Paulo. **Resultados:** Foram avaliados 100 pacientes (78% mulheres: 22% homens), idade mediana 58 (11 - 84) anos, a média de plaquetas ao diagnóstico $33.801,04$ ($\text{DP} \pm 30.382$)/ mm^3 . Dos pacientes analisados, 22% foram mantidos com tratamento conservador, 69% submetidos à 1ª linha com corticoterapia, 7% corticoterapia +imunoglobulina (Ig) e 2% esplenectomia. Dos pacientes 1ª linha, 56,5% tiveram resposta completa (RC): $\text{PLQ} \geq 100.000/\text{mm}^3$, 28,9% apresentaram resposta parcial (RP): $\text{PLQ} > 30.000/\text{mm}^3$ ou duas vezes maior que a contagem inicial, e 14,4% sem resposta: $\text{PLQ} < 30.000/\text{mm}^3$ ou inferior a duas vezes o valor inicial. Dentre os que receberam 1ª linha, associada ou não à Ig, 64,4% precisaram de 2ª linha em 30,6 meses. **Conclusão:** Os achados encontrados foram condizentes com a literatura e reforçam que o acompanhamento regular associado às propostas terapêuticas são fundamentais para o sucesso do tratamento desta doença.

Descritores: Trombocitopenia imune; púrpura trombocitopênica imune; esplenectomia.

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic thrombocytopenic púrpura is a benign hematological disease characterized by thrombocytopenia. It is an acquired disease, whose etiology is related to the production of autoantibody that acts against the platelet membrane, causing its destruction. The most common clinical symptom is mucous cutaneous bleeding, in the form of ecchymosis, epistaxis and gingival bleeding. More severe bleeding, such as from the central nervous system, is less common. The diagnosis is made when the platelet count is less than $100,000/\text{mm}^3$, without other associated cytopenias, and after exclusion of other causes of thrombocytopenia. The treatment is performed through immunosuppression of the patient and aims to maintain an adequate platelet count so that there is no damage to primary hemostasis. **Objectives:** This study aimed to trace the profile of patients with idiopathic thrombocytopenic púrpura followed up in a single reference service for public servants in the state of São Paulo and to correlate the data found regarding the diagnosis, evolution and treatments that were performed with what is described in the literature. **Methods:** Retrospective observational analytical study on the profile of patients with idiopathic thrombocytopenic púrpura carried out from February to November 2022, based on records contained in the electronic medical record of the Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” - HSPE/FMO from São Paulo. **Results:** We evaluated 100 patients (78% women: 22% men), median age 58 (11-84) years, mean platelet count at diagnosis mean $33,801.04$ (SD $\pm 30,382$)/ mm^3 . Of the patients analyzed, 22% were maintained with conservative treatment, 69% underwent 1st line corticosteroid therapy, 7% corticosteroid therapy + immunoglobulin and 2% splenectomy. Of the 1st-line patients, 56.5% had a complete response: $\text{PLQ} \geq 100,000/\text{mm}^3$, 28.9% had a partial response: $\text{PLQ} > 30,000/\text{mm}^3$ or twice the initial count and 14.4% no response: $\text{PLQ} < 30,000/\text{mm}^3$ or less than twice the initial value. Among those who received 1st line, associated or not with Ig, 64.4% needed 2nd line in 30.6 months. **Conclusion:** The findings were consistent with the literature and reinforce that regular monitoring associated with therapeutic proposals are essential for the successful treatment of this disease.

Keywords: Immune thrombocytopenia; purpura, immune thrombocytopenic; splenectomy.

Correspondência:

Géssica Augusto
E-mail: gessica.augusto@outlook.com
Data de submissão: 11/07/2023
Data de aceite: 27/10/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Hematologia 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 trombocitopenia imunológica (PTI) é uma doença autoimune, mediada por um autoanticorpo, da classe IgG que causa destruição plaquetária, com consequente trombocitopenia adquirida isolada e dificuldade na produção de plaquetas pela medula óssea¹.

Acomete tanto adultos como crianças. No adulto a incidência é de 2 a 4 casos por 100.000 pessoas ao ano, com dois picos: o primeiro entre 20 a 30 anos de idade cuja prevalência é maior no sexo feminino e o segundo após 60 anos, com prevalência igual nos sexos feminino e masculino²⁻³.

É uma doença hematológica com fisiopatologia complexa, porém a hipótese mais aceita é caracterizada pela ação do sistema imune contra as glicoproteínas (IIb/IIIa; Ib/IIa e VI) expressas na superfície das plaquetas e dos megacariócitos. Sessenta a 70% dos pacientes apresentam um autoanticorpo que se liga à plaqueta, e o complexo plaqueta-anticorpo é fagocitado pelos macrófagos localizados no baço e em outras áreas de tecido reticuloendotelial, onde é destruído. Reduz-se assim a meia vida da plaqueta e, por consequência, há um maior consumo das plaquetas circulantes^{1-2,4}. Além disso, o autoanticorpo age nos precursores plaquetários (megacariócitos), interferindo na maturação e produção das plaquetas⁴.

Uma população pequena de pacientes não apresenta autoanticorpo, e a fisiopatologia da doença neste caso resulta da função anormal e/ou desregulação de células T (CD8), gerando destruição plaquetária².

O diagnóstico de trombocitopenia imunológica é de exclusão e requer a avaliação da história clínica, exame físico, hemograma e esfregaço de sangue periférico. O diagnóstico é firmado quando houver:

- Presença de trombocitopenia isolada (< 100.000/mm³)

- Ausência de outras condições clínicas que cursam com trombocitopenia, como infecções, doenças autoimunes, neoplasias, efeito adverso de medicamentos, doenças primárias da medula óssea (mielodisplasia, leucemia), entre outras^{4,5-6}.

O estudo medular não é utilizado para diagnóstico. Deve ser realizado em casos específicos, como ausência de resposta terapêutica e para afastar doenças hematológicas medulares³.

Trinta a quarenta por cento dos pacientes são assintomáticos, porém a apresentação clínica mais comum da PTI é o sangramento, que pode se apresentar como petéquias (mais comum), púrpuras, epistaxe, equimoses, sangramento gengival, hematúria e até mesmo com o aumento do fluxo menstrual^{4,7}. O risco de sangramento é calculado em 8% ao ano em pacientes portadores de PTI e a gravidade do sangramento está relacionada a uma alta taxa de mortalidade⁴. Sangramentos mais graves, como por exemplo hemorragia intraparenquimatosa cerebral, uma das complicações mais temidas, graves e fatais, estão associados à contagem de plaquetas menor que 20.000/mm³. Mas sua incidência é de 1%, como visto em revisão literária feita recentemente que incluiu 108 estudos com 10.908 pacientes^{4,8}. Já a incidência das hemorragias graves que não envolvem o sistema nervoso central é de 15%^{4,7-8}.

Outro sintoma comum visto em pacientes portadores de trombocitopenia imunológica é a fadiga, que tem um impacto significativo na qualidade de vida³.

Eventos trombóticos têm sido notados com maior frequência nos portadores de PTI. A incidência é maior em pacientes que apresentam anticoagulante lúpico positivo, ou seja pacientes portadores de PTI secundária³.

A PTI é classificada como aguda (< 3 meses), persistente (3 a 12 meses) ou crônica (> 12 meses), relacionada ao tempo de duração da doença⁴. Na população adulta 60% dos pacientes acabam apresentando a doença em fase crônica⁴.

Grande parte da população adulta atingirá uma contagem estável de plaquetas após uma ou mais terapias medicamentosas. Aproximadamente 10% dos indivíduos adultos, apresentam remissão espontânea da doença. Os indivíduos que não obtiveram remissão espontânea apresentarão estabilidade no número de plaquetas após início do tratamento de primeira linha (glicocorticoides), e os que apresentarem doença refratária serão expostos às terapias de segunda linha ².

A decisão de iniciar o tratamento nos pacientes com diagnóstico de PTI depende dos sintomas apresentados, número de plaquetas e risco de sangramento. Não há um sistema de pontuação fidedigno para avaliar a probabilidade de sangramento em um determinado paciente. Por isso foram utilizados critérios como: idade maior que 60 anos, comorbidades (doença cerebrovascular, hipertensão arterial), uso de medicações que agem na função plaquetária ou que atuam na cascata de coagulação, comprometimento hepático, e até mesmo o estilo de vida ²⁻³.

A intervenção terapêutica deve ser instituída quando a contagem de plaquetas for menor que 20.000 a 30.000/mm³ mesmo na ausência de sangramentos, e os glicocorticoides são considerados a primeira linha de escolha. Dexametasona e prednisona são os glicocorticoides de escolha ³. Dos pacientes submetidos ao seu uso, 80% apresentam boa resposta, porém somente 20 a 40% mantêm resposta sustentada após a retirada gradual ⁴⁻⁵. O uso de glicocorticoides principalmente em altas doses exige cuidado, devido aos efeitos adversos como hipertensão, hiperglicemia, distúrbios do sono e humor, ulceração gástrica, imunossupressão, catarata e osteoporose ³⁻⁵.

Caso o paciente mantenha contagem de plaquetas baixas após quatro semanas de uso de corticoterapia, trata-se de uma trombocitopenia imune refratária e nesse momento novas terapias são propostas, as de segunda

linha que envolvem esplenectomia, agonista do receptor de trombopoetina (TPO-RA) e imunomoduladores ¹⁻³.

A esplenectomia apresenta uma taxa de remissão de 60 a 70% dos casos e por um longo período foi considerada primeira escolha de tratamento nos casos de refratariedade ao corticoide. No entanto, com o surgimento de novas terapias medicamentosas e devido às complicações do pós operatório, como infecção por bactérias encapsuladas, sepse, bem como eventos tromboembólicos em circulação venosa e arterial, a esplenectomia vem sendo substituída por outras opções ³⁻⁴.

Os agonistas do receptor de trombopoetina, como o eltrombopague, o romiplostim e o avatrombopague, que atuam estimulando a produção de plaquetas são outra opção terapêutica e podem ser utilizadas no caso de PTI refratária. Indicados para pacientes que foram refratários à corticoterapia e que já convivem com a doença por mais de seis meses no caso do eltrombopague ou doze meses no caso do romiplostim ³⁻⁵. A resposta terapêutica dos TPO-RA é alcançada dentro de 1 a 2 semanas, 70 a 95% dos pacientes apresentam boa resposta medicamentosa, e 40 a 60% obtêm resposta estável com o tratamento contínuo ^[3]. Porém, como toda medicação, também apresenta efeitos adversos ³⁻⁵.

Quando se trata dos imunomoduladores, o principal utilizado na PTI é o rituximabe, anticorpo monoclonal anti-CD20 cujo mecanismo de ação é o esgotamento das células B que expressam CD20 com a finalidade de reduzir a produção de anticorpo antiplaquetário ⁴. A resposta (plaquetas > 50.000/m³) é observada entre uma a oito semanas após o início do tratamento, porém a sustentação da resposta ao tratamento é baixa, aproximadamente 31% em dois anos e 21% em cinco anos ³⁻⁵. Além disso, dos pacientes que respondem, 70% apresentam recaída em um período menor ou igual a dois anos ³⁻⁵.

No caso de sangramento volumoso agudo ou contraindicação ao corticoide, é indicado o uso de imunoglobulinas, cuja resposta terapêutica ocorre em um a quatro dias em 80% dos pacientes, entretanto a plaqueta se mantém estável por uma ou duas semanas^{3,5-6}. A imunoglobulina pode ser utilizada associada aos glicocorticoides com resposta mais sustentada ou até mesmo associada à transfusão de plaquetas, no caso de extrema urgência^{3-5,9}.

OBJETIVOS

Objetivo primário: Traçar o perfil de uma população de pacientes portadores de trombocitopenia imune no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO de São Paulo.

Objetivo secundário: Comparar os resultados encontrados quanto ao diagnóstico, resposta terapêutica e à sobrevida com o que é descrito em literatura científica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e transversal realizado através da análise de dados de prontuários dos pacientes com diagnóstico de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), no período de fevereiro a novembro de 2022.

A coleta de dados foi realizada através do prontuário eletrônico nos sistemas MV e Ágiles utilizados pela instituição. Os pacientes que estavam aptos a participar do estudo pelos critérios de inclusão, foram devidamente esclarecidos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Considerou-se como critério de inclusão, pacientes diagnosticados com trombocitopenia imune, acompanhados no serviço de hematologia do hospital, independente de raça e sexo, que concordaram em participar do estudo. Os critérios de não inclusão foram: pacientes portadores de trombocitopenia imu-

nológica em seguimento que não aceitaram participar do estudo; pacientes com tratamento irregular; pacientes com PTI secundária à outra doença imunológica.

Os seguintes dados foram coletados e estruturados em planilhas com o uso do programa Excel 2019: idade, sexo, plaquetas ao diagnóstico, comorbidades associadas, tratamentos realizados, resposta, complicações, recaída e sobrevida. Os dados coletados foram comparados e confrontados com a literatura científica atual.

A análise estatística foi realizada no software InStat-2 (GraphPad®, San Diego, CA, EUA). O teste Chi Quadrado de Pearson foi utilizado para comparar duas variáveis categóricas e verificar se eram homogêneas entre si e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As variáveis contínuas foram apresentadas como mediana (intervalo) ou média \pm desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas como frequências (%).

O trabalho foi submetido em 25/04/22 e aceito no dia 29/06/2022 na Plataforma Brasil, CAAE 58081222.8.0000.5463.

RESULTADOS

Foram incluídos 100 pacientes portadores de trombocitopenia imune, dos quais 78 (78%) do sexo feminino e 22 (22%) do sexo masculino, tendo em média uma relação de 3,5:1. Em relação à faixa etária, a mediana de idade foi de 58 anos. A idade mínima ao diagnóstico foi de 11 anos e a máxima de 84.

Sobre o valor de plaquetas no momento do diagnóstico, observou-se a média de $33.801,04/\text{mm}^3$ ($DP \pm 30.382/\text{mm}^3$). Ao se analisar a média da contagem de plaquetas ao diagnóstico dos pacientes do sexo feminino, obteve-se o valor de $34.811/\text{mm}^3$ ($DP \pm 30.908/\text{mm}^3$), e os do sexo masculino apresentaram o valor médio de $31.591/\text{mm}^3$ ($DP \pm 30.701/\text{mm}^3$).

Quanto à terapêutica proposta, 22 (22%) dos pacientes analisados foram submetidos a tratamento conservador, 76 (76%) foram expostos à primeira linha terapêutica (corticoterapia), sendo 69 (69%) deles exclusivamente com corticoide e 7 (7%) com associação à imunoglobulina devido a algum sangramento agudo. Dois (2%) tiveram o diagnóstico em serviço externo e continuaram o seguimento no HSPE. Estes foram submetidos à esplenectomia como primeira opção de tratamento, sendo que em 1 (1%) foi realizada esplenectomia isolada e em 1 (1%) o tratamento foi associado a corticoide.

Em relação à resposta terapêutica dos pacientes tratados com corticoide em associação ou não à imunoglobulina, 43 (56,5%) obtiveram resposta completa, 22 (28,9%) apresentaram resposta parcial e 11 (14,4%) não obtiveram resposta.

Dos pacientes que foram expostos ao tratamento de primeira linha, associado ou não à imunoglobulina, 49 (64,4 %) apresentaram necessidade de uma segunda linha de tratamento em algum momento. Devido à recaída após retirada ou por refratariedade à primeira linha, outras linhas de tratamento foram utilizadas. A média de meses entre a primeira linha e a necessidade de outro tratamento foi de 30,6 meses, o tempo mínimo de recaída foi de 1 semana após desmame da corticoterapia e o tempo máximo de resposta sustentada foi 212 meses.

No total, 51 pacientes necessitaram de uma segunda linha de tratamento, dentre eles 25 (49%) foram submetidos a novo pulso com corticoide, 13 (25,4%) realizaram rituximabe, 3 (5,8%) iniciaram uso de eltrombopague e 10 (19,6%) foram submetidos à esplenectomia.

Dos 51 pacientes, 21 apresentaram necessidade de terceira linha terapêutica, em que 11 (52,3%) realizaram novo ciclo de corticoide, 5 (23,8%) rituximabe, 2 (9,5%) eltrombopague e 3 (14,2%) esplenectomia. Por fim, 10 pacientes analisados foram expostos à

uma quarta linha de tratamento: 1 (10%) com rituximabe, 2 (20%) com eltrombopague e 4 (40%) foram submetidos à esplenectomia.

Ao analisar a resposta a cada tratamento isoladamente, dos 19 pacientes que foram submetidos à infusão de rituximabe em alguma linha de tratamento, 9 (47,4%) mantiveram boa resposta até o momento, 6 (31,5%) não obtiveram resposta e 4 (21%) apresentaram recaída após uso, em um período de 20,5 meses.

Dos quinze (15) pacientes submetidos à esplenectomia em algum momento, 13 (86,6%) apresentaram resposta e manutenção terapêutica, 1 (6,7%) não apresentou resposta e 1 (6,7%) apresentou nova recaída em 180 meses. Dos 8 pacientes que necessitaram do eltrombopague em algum momento, 6 (75%) mantinham resposta até o momento da análise, 2 (25%) recaíram e nenhum paciente foi refratário ao uso.

O tempo de recaída do rituximabe foi de 20,25 meses, já o da esplenectomia foi de 180 meses. Ao comparar o valor estimado de sobrevida e falha no tratamento entre as duas opções terapêuticas realizadas, obteve-se $p = 0,0297$. Já a comparação entre rituximabe e eltrombopague, a despeito do pequeno número que utilizou o eltrombopague na recaída, obteve-se $p = 0,235$.

Observou-se que a causa da recaída durante o tratamento ou durante a primeira agudização, em 15,7% dos pacientes, foi provocada por exposição a patógenos virais que desencadearam algum quadro infeccioso seguido de recaída da trombocitopenia imunológica.

DISCUSSÃO

Este estudo analisou a evolução clínica dos pacientes com diagnóstico de PTI no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, referência em Hematologia. Os desfechos e tratamentos realizados foram assim comparados com a literatura científica mundial.

Em conformidade com a literatura, a maior prevalência de PTI foi encontrada em mulheres (78%). A mediana da idade foi de 58 anos, faixa etária discretamente inferior à encontrada em literatura, em que se descreve um primeiro pico de incidência em pacientes de 20 a 30 anos e um segundo em pacientes com idade superior a 60 anos¹⁻⁴. A similaridade com os dados descritos pode ser explicada pela faixa etária com idade mais avançada dos pacientes atendidos no HSPE.

A média da contagem de plaquetas no momento do diagnóstico neste estudo foi de 33.382,68/mm³, e dos pacientes avaliados 22% deles não necessitaram de intervenção terapêutica, ou seja, não apresentavam sangramento agudo e a contagem de plaqueta era maior que 20.000 a 30.000/mm³³. Dos pacientes que foram submetidos a tratamento, 76% utilizaram a terapia de primeira linha, com corticoterapia, em conformidade com os protocolos que demonstraram efeito benéfico deste tratamento, ao reduzir a depuração plaquetária pelo sistema reticuloendotelial³⁻⁸.

Altomare et al.¹⁰ realizaram um estudo que investigou o risco de sangramento e a necessidade do uso de terapia de resgate no caso de sangramento agudo. Foi descrito uma coorte de 6651 pacientes, e a taxa de sangramento foi maior no momento do diagnóstico da PTI e menor na PTI crônica. Apenas 2% dos pacientes do estudo necessitaram de uso de medicações para resgate devido a sangramento. No presente estudo, 7% dos pacientes que utilizaram a primeira linha de tratamento necessitaram da associação de imunoglobulina, medicação utilizada no caso de sangramento agudo. O risco de sangramento aumenta em pacientes do sexo masculino, em faixas etárias avançadas, em uso de outras medicações e em plaquetometrias mais baixas. Portanto, o maior número de pacientes que necessitou de imunoglobulinas pode ser explicado pela faixa etária e pelas comorbidades apresentadas pelos pacientes relatados no estudo^{3,10}.

Dos pacientes tratados com a primeira linha (glicocorticoides), 65 (82,4%) apresentaram alguma resposta ao tratamento proposto. Isso ratifica a literatura que afirma que 80% dos pacientes apresentam resposta aos glicocorticoides⁴. Observou-se uma taxa de resposta completa e parcial, respectivamente de 56,5% e 28,9% dos pacientes avaliados neste estudo. A taxa de resposta completa descrita em literatura foi vista em 77% dos pacientes tratados com dexametasona³. Ao fazer uma comparação dos tratamentos propostos (corticoterapia, rituximabe, esplenectomia e eltrombopague) e a resposta completa obtida nos pacientes deste trabalho, em comparação com a literatura, encontrou-se um p de 0,094, o que mostra que os dados encontrados assemelham-se aos dados da literatura com nível de significância de 5%³⁻⁴.

Wang et al.¹¹ relataram que a presença de anticorpos anti GPIIb-IX prediz uma resposta inicial ruim aos corticoides, o que pode justificar os 14,4% (11) dos pacientes que não apresentaram resposta quando expostos à primeira linha de tratamento^{4,11}.

Quarenta e nove (49) pacientes do presente estudo (64,4%) foram tratados com glicocorticoide e apresentaram necessidade de uma segunda linha de tratamento, taxa semelhante aos dados descritos em literatura em que 20 a 40% dos pacientes alcançam resposta sustentada quando o glicocorticoide é descontinuado^[4]. Destes pacientes que necessitaram de uma segunda linha terapêutica, a média de meses de remissão foi de 30,6 meses, como o tempo mínimo de recaída após a primeira semana do início da retirada do glicocorticoide e o tempo máximo de 212 meses, menor do que o descrito na literatura cujo período aproximado foi de 46 meses³.

Como segunda linha de tratamento, utilizou-se pulsoterapia com corticoide em 25 pacientes (49%), rituximabe em 13 (25,4%); esplenectomia em (10) 19,6% e

eltrombopague em 3 (5,8%). A esplenectomia foi considerada a primeira opção de segunda linha durante décadas. No entanto, atualmente essa terapêutica não tem sido utilizada na recaída, devido ao risco aumentado de quadros infecciosos bacterianos, e à probabilidade de eventos trombóticos trinta vezes superior em comparação com a população geral, ao risco de hipertensão pulmonar, às intercorrências cardiovasculares e a complicações no pós-operatório. No HSPE, a esplenectomia também não foi a primeira escolha na recaída, devido à faixa etária dos pacientes do serviço e aos riscos envolvidos mencionados, o que poderia aumentar a morbimortalidade³⁻⁴.

Ressalte-se a importância de não realizar a esplenectomia nos primeiros 12 a 24 meses após o diagnóstico de PTI devido às probabilidades de estabilização ou remissão espontânea da doença. Em 2 (2%) dos pacientes participantes do estudo, a esplenectomia foi realizada no momento do diagnóstico em serviço externo⁴.

A recaída após segunda linha de tratamento ocorreu em 21 pacientes e os tratamentos de terceira linha escolhidos foram os seguintes: 52,3% glicocorticoide, 23,8% rituximabe, 9,5% eltrombopague e 14,2% esplenectomia. Destes 21 pacientes, 10 apresentaram nova recaída e foram expostos à uma quarta linha terapêutica: esplenectomia em 40%, eltrombopague em 20% e infusão de rituximabe em 10%. A maior escolha pelo rituximabe, como segunda linha de tratamento, ocorreu devido à ausência de outra terapia eficaz que estivesse amplamente disponível e que não dependesse de procedimento cirúrgico. Por vezes problemas estruturais no centro cirúrgico e/ou cirurgias de emergência impediam a realização da esplenectomia, tornando o rituximabe a primeira escolha nas recaídas, a despeito de sua toxicidade. Porém nos últimos 4 anos devido ao acesso aos agonistas do receptor de trombopoetina, o uso do rituximabe foi reduzido.

Avaliando as respostas terapêuticas isoladas, independentemente do momento, observou-se que os pacientes tratados com rituximabe na dosagem padrão (375mg/m²/semana por 4 semanas) obtiveram taxa de resposta de 47,4%, condizendo com os dados encontrados na literatura, cuja resposta é vista em aproximadamente 40 a 60%. Atualmente uma revisão sistemática avaliou pacientes com PTI tratados com baixa dose de rituximabe (100mg/m²/sem por 4 semanas), também apresentaram uma boa taxa de resposta geral, vista em 63% dos pacientes. Isso mostra que com doses mais baixas consegue-se boas respostas e reduz-se a exposição dos pacientes a possíveis complicações provenientes do uso do rituximabe, como por exemplo infecções^{3-4,9}.

Já os que realizaram esplenectomia apresentaram uma taxa de resposta de aproximadamente 86,6%, que condiz com o que se encontra na literatura, cujo índice de remissão (60-70%) é alto nos pacientes que são submetidos à esplenectomia. E segundo Vianelli et al,¹² a esplenectomia predispõe o paciente a viver livre de recidiva em até 20 anos em aproximadamente 67% dos casos^{3-4,12}.

Ao comparar a resposta dos pacientes que foram tratados com rituximabe e os que realizaram esplenectomia, observou-se resposta terapêutica maior dos que foram esplenectomizados (86,6% x 47,4%), em conformidade com os dados encontrados na literatura de que os pacientes expostos ao rituximabe apresentam uma resposta menor a longo prazo³.

Como se pode ver, os pacientes deste estudo que foram expostos à esplenectomia apresentaram recaída após 180 meses, o que corresponde a 15 anos. Já os que fizeram infusão de rituximabe apresentaram recaída em média após 20,25 meses, o que corresponde aproximadamente a 1 ano e oito meses. Isso mostra que a melhor escolha em relação ao tempo de recidiva é a esplenectomia, apesar

dos riscos já discutidos. Quando se compara os dados obtidos neste estudo quanto ao tempo de necessidade de uma nova linha terapêutica em relação ao corticoide e ao rituximabe, encontramos um p respectivamente de 0,234 e 0,157, o que mostra que a média obtida no trabalho coincide com o encontrado na literatura.

O número de pacientes em uso de análogos de trombopoetina, neste estudo foi pequeno e não permitiu dados relevantes em relação à resposta ao tratamento e tempo de necessidade de um novo esquema terapêutico. Entretanto observou-se 25% de recaída, o que condiz com os achados descrito na literatura, cuja recaída é vista em 20 a 30% dos pacientes³. Maior número de pacientes precisa ser analisado para conclusões definitivas, mas pode-se associar à má adesão, ao uso no momento inadequado da medicação, como próximo às refeições e por interação medicamentosa.

Quando se avalia a resposta e falha, e se compara os tratamentos propostos, como por exemplo rituximabe e esplenectomia, encontramos um p de 0,0297, cuja resposta é vista em 9 e a falha em 10 dos pacientes que fizeram rituximabe, e 13 e 2 no caso da esplenectomia. Observou-se significância estatística entre os resultados apresentados, que confirmam que, apesar dos riscos decorrentes da esplenectomia, é obtida uma resposta mais eficaz e duradoura. Já quando se compara a resposta e falha do rituximabe em relação ao eltrobopague, encontra-se um p igual a 0,235, o que não mostra significância estatística podendo ser justificado pelo número pequeno de pacientes em uso de eltrobopague.

A exposição a quadros infecciosos, como resfriado comum e gripe, foi vista em 15,7% dos pacientes que recaíram durante o tratamento ou durante a primeira agudização. De acordo com Lai et al.¹³, o autoanticorpo pode ser provocado por meio de infecções (virais e bacterianas) e atua decorrente de

mímica antigênica, o que sugere que o quadro infeccioso potencializa o autoanticorpo e leva à recaída ou agudização¹³⁻¹⁵.

CONCLUSÃO

O tratamento da trombocitopenia imunológica é, por vezes, desafiador. Os achados aqui encontrados foram condizentes com a literatura e reforçam que o acompanhamento regular associado às propostas terapêuticas são fundamentais para o sucesso do tratamento desta doença.

O primeiro atendimento dos pacientes com PTI geralmente ocorre no pronto-socorro, muitas vezes por médicos que não detêm o conhecimento do tratamento de primeira linha a ser utilizado. Além disso, são pacientes mais idosos que procuram o hospital devido à descompensação de outras doenças, o que dificulta a padronização na escolha do corticoide. Sabe-se, no entanto, que o uso da dexametasona aumenta as probabilidades de uma resposta completa.

O serviço de hematologia, da instituição referida neste estudo, presta majoritariamente atendimento à população mais idosa, faixa etária de pacientes com outras comorbidades e antecedentes patológicos diversos, o que torna a escolha terapêutica mais complexa. Apesar dos dados encontrados ressaltarem a superioridade da esplenectomia, com resposta mais eficaz e duradoura na trombocitopenia imune refratária, as complicações referentes ao procedimento são graves e fazem com que essa escolha seja deixada para terapias de linhas posteriores, priorizando outras terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1980;56(3):329-43.
2. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019; 381:945-955 doi: 10.1056/NEJMcp1810479

3. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129(21):2829-35.
4. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. *J Clin Med*. 2021;10(4):789.
5. Kochhar M, Neunert C. Immune thrombocytopenia: a review of upfront treatment strategies. *Blood Rev*. 2021;49:100822.
6. Ozelo MC, Colella MP, Paula EV, Nascimento AC, Villaça PR, Bernardo WM. Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2018. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018;40(1):50-74.
7. Barsam SJ, Psaila B, Forestier M, Page LK, Sloane PA, Geyer JT, et al. Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(21):5723-32.
8. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(3):495-520.
9. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-66.
10. Altomare I, Cetin K, Wetten S, Wasser JS. Rate of bleeding-related episodes in adult patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study using a large administrative medical claims database in the US. *Clin Epidemiol*. 2016;8:231-39.
11. Wang YM, Yu YF, Liu Y, Liu S, Hou M, Liu XG. The association between antinuclear antibody and response to rituximab treatment in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2020;25:139-44.
12. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, Stasi R, Joelsson E, Johansson E, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica*. 2013;98:875-80.
13. Lai SW, Lin HF, Lin CL, Liao KF. Immune thrombocytopenic purpura might be an early hematologic manifestation of undiagnosed human immunodeficiency virus infections. *Intern Emerg Med*. 2017;12(2):157-62.
14. Ponzetto A, Figura N, Fiorini G. Immune thrombocytopenic purpura and infections. *Intern Emerg Med*. 2018;13(7):1137.
15. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817.

Tratamento de cicatriz hipertrófica após queimaduras com microagulhamento e delivery de triancinolona: série de casos

Treatment of hypertrophic scars after burns with microneedling and triamcinolone delivery: case series

Thayssa Araújo de Sá Barreto, Giovana Giordani
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

As cicatrizes hipertróficas resultantes de queimaduras promovem contrações e ocasionam tanto limitação funcional como deformidades devido à produção excessiva de colágeno nos fibroblastos. O acetonido de triancinolona inibe a produção de colágeno excessiva na cicatriz hipertrófica. O microagulhamento é uma forma de terapia de indução de colágeno, promovendo abertura dos pertuits na derme. Esse estudo tem o intuito de relatar uma série de casos de pacientes queimados com cicatrizes hipertróficas, nos quais foi realizado microagulhamento com *delivery* de triancinolona para promover melhora tanto do aspecto estético como funcional dos pacientes.

Descritores: Cicatriz; cicatriz hipertrófica; microagulhamento; triancinolona; queimaduras.

ABSTRACT

Hypertrophic scars resulting from burns promote contractions, causing both functional limitation and deformities resulting from the excessive production of collagen in the fibroblasts. Triamcinolone acetone inhibits excessive collagen production in hypertrophic scarring. Microneedling is a form of collagen induction therapy promoting the opening of pertuits in the dermis. This study aims to report a series of cases of burn patients with hypertrophic scars in which microneedling was performed with *delivery* of triamcinolone, improving both the aesthetic and functional aspects of the patients.

Keyword: Cicatrix; cicatrix, hypertrophic; dry needling; triamcinolone; burns.

Correspondência:

Thayssa Araújo de Sá Barreto
E-mail: thayssa_05@hotmail.com
Data de submissão: 07/01/2022
Data de aceite: 19/10/2023

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

As queimaduras podem resultar em tecidos cicatriciais hipertróficos e, quanto maior a profundidade da queimadura, maior a probabilidade de cicatrização anormal. O tecido cicatricial em contração pode provocar limitação funcional e deformidades físicas significativas, que podem levar a danos permanentes em nível musculoesquelético, deformando as articulações. Em crianças, causa o crescimento ósseo patológico¹. Diversos métodos são conhecidos para o tratamento das cicatrizes hipertróficas secundárias às queimaduras, como, por exemplo, o uso de malhas elásticas compressivas, de silicone em placas ou em gel, aplicações de laser e as cirurgia reconstrutivas²⁻³. Em 1995, Orentreich et al.⁴ descreveram o agulhamento para o tratamento de cicatrizes e em 2005 Fernandes desenvolveu a terapia de indução de colágeno percutâneo com microagulhamento. O objetivo é estimular a cascata inflamatória com estímulo à produção do fator de crescimento transformador (TGFB) e consequente deposição de colágeno⁵.

A indução percutânea de colágeno com microagulhamento promove a abertura de pertuitos na derme sem a remoção completa da epiderme. Isso predispõe a um menor risco de cicatrização anormal⁶. O acetonido de triancinolona (TA) é o glicocorticoide mais utilizado no tratamento de cicatrizes hipertróficas, inibindo a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno, aumentando a produção de colagenase e diminuindo os inibidores de colagenase⁷.

OBJETIVO

Este trabalho tem o objetivo de demonstrar a melhora obtida na qualidade das cicatrizes de pacientes queimados atendidos no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO, de São Paulo,

seguindo a Escala de Vancouver (Tabela 1), após a realização de microagulhamento e *delivery* com acetonido de triancinolona (TA).

Tabela 1 – Formulário da Escala de Cicatrização de Vancouver traduzida e adaptada ao idioma português do Brasil.

Avaliação da Cicatrização da Queimadura

Pigmentação

0. Normal - Coloração similar à cor do resto do corpo.
1. Hipopigmentação.
2. Hiperpigmentação.

Vascularização

0. Normal - Coloração similar à cor do resto do corpo.
1. Rosada.
2. Avermelhada.
3. Púrpura.

Flexibilidade

0. Normal
1. Maleável - flexível a mínima resistência.
2. Deformação - cede sob pressão.
3. Firme - inflexível, não move facilmente, resistente à pressão manual.
4. Bandas - tecido na forma de corda com coloração esbranquiçada em sua extensão.
5. Contratura - encurtamento permanente à cicatriz, produzindo deformidade ou distorção.

Altura

0. Normal - plana.
1. <2 mm.
2. <5 mm.
3. >5 mm.

Tradução e adaptação da Escala de Cicatrização de Vancouver (“*The Burn Scar Assessment Form*”)⁸ (Sullivan et al.,1990)⁹ Com permissão de Wolters Kluwer Health - Copyright Clearance Center⁸⁻⁹.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de quatro pacientes portadores de sequelas cicatriciais de queimaduras, no ano de 2019, que foram submetidos ao microagulhamento utilizando um cilindro com microagulhas com comprimento de 2,5 mm (Dr Roller ®), com

pressão uniforme e contínua nos sentidos vertical, horizontal e diagonal sobre a área cicatrizada até ser atingido um sangramento uniforme denominado de injúria profunda segundo a classificação de Lima et al.¹⁰ Seguiu-se o procedimento com a aplicação de triancinolona (20 mg/ml) em *delivery* em diluição 2:1 (soro fisiológico 0,9%).

Todos os procedimentos foram realizados em centro cirúrgico, no período de 2019 e 2020, sob anestesia geral, seguido de curativo oclusivo nas 24 horas após o procedimento. Foram avaliadas pigmentação, vascularização, flexibilidade e altura, segundo a Escala de Vancouver após o procedimento, no seguimento ambulatorial.

RESULTADOS

» **Caso 1:** Paciente com 5 anos de idade, queimadura por escaldadura há 3 anos, com presença de cicatriz hiperpigmentada, avermelhada, firme e < 5 mm de altura. Prurido local intenso, sem melhora mesmo com uso de malha compressiva. Realizada 1 sessão de microagulhamento com *delivery* de corticoide no tórax em 27/05/19. Após procedimento foi observado, no retorno ambulatorial, melhora na consistência e do prurido da cicatriz, com normocromia, rosada, maleável e redução da altura para < 2 mm.

» **Caso 2:** Paciente com 6 anos de idade, queimadura por escaldadura há 4 anos, com presença de cicatriz hiperpigmentada, avermelhada, com contratura e < 5 mm de altura. Prurido local e redução da mobilidade do membro superior esquerdo, em uso de malha compressiva. Realizadas 3 sessões de microagulhamento com *delivery* de corticoide em 26/08/19, 21/10/19 e 30/01/2020, observando-se mudança da pigmentação para aspecto normal, vascularização semelhante ao restante da pele do corpo, flexibilidade maleável

à mobilização do membro superior esquerdo, assim como redução da altura para < 2 mm, além de relato de melhora no prurido local.

» **Caso 3:** Paciente com 56 anos de idade, queimadura por fogo direto em fogão há 1 ano, portadora de epilepsia, presença de cicatriz em mão hiperpigmentada, avermelhada, com contratura principalmente do 3º quirodáctilo de mão esquerda e altura < 5 mm, mesmo em uso de malha compressiva. Paciente submetida a 3 sessões de microagulhamento com *delivery* de corticoide em 16/06/19, 02/09/19 e 20/02/2020, apresentando normocromia, vascularização semelhante à normal, flexibilidade de 3º quirodáctilo com maleabilidade e redução da altura para menos de 2 mm.

DISCUSSÃO

As cicatrizes hipertróficas ocorrem devido à regeneração incompleta no progresso do reparo do tecido da pele, havendo deposição de grande quantidade de colágeno para formar a matriz extracelular. Após o trauma, a presença do fator de crescimento transformador $\beta 3$ (TGF $\beta 3$) é temporária, porém a ferida cicatriza por influência predominantemente do fator de crescimento transformador $\beta 1$ e $\beta 2$ (TGF $\beta 1$ e $\beta 2$), que levam ao depósito de colágeno tipo I em excesso causando o espessamento da derme e epiderme¹¹. O microagulhamento associado ao *delivery* de triancinolona possui atuação sinérgica tanto na inibição da síntese de colágeno I e aceleração da sua degradação, como também bloqueiam a tradução do mRNA de TGF $\beta 1$ em TGF $\beta 1$, com promoção de uma redução na espessura e melhora da elasticidade, pigmentação e vascularização da cicatriz. O microagulhamento permite a abertura de pertuitos na epiderme e derme por até 2 horas de modo que a triancinolona penetra mais simétrica e aumenta a eficácia

da administração transdérmica do que a aplicação com agulha ou cremes tópicos. Reduz ainda o risco de depósito do corticoide ou de atrofia do subcutâneo por injeção.

Portanto, observa-se nessa série de casos uma melhora substancial das cicatrizes hipertróficas secundárias à queimadura após a realização do microagulhamento seguido do *delivery* de triancinolona, com melhora da funcionalidade. Há redução das contraturas assim como melhora do aspecto estético, por induzir não só a pigmentação e a vascularização normal como também, a redução da altura da cicatriz. A triancinolona associada ao efeito mecânico do microagulhamento, que permite a abertura de pertuitos e a penetração mais uniforme da substância na derme e epiderme, leva à apoptose e necrose de fibroblastos e degradação do colágeno I, sendo responsável pelo efeito de melhora na espessura da cicatriz hipertrófica.

Os três pacientes citados acima, apresentaram melhora também do prurido e da dor local, além de nos casos 2 e 3 haver melhora na funcionalidade do membro com maior elasticidade, por redução da contratura local.

CONCLUSÃO

O uso do microagulhamento com *delivery* de triancinolona é uma alternativa ao tratamento de cicatrizes hipertróficas após queimaduras por permitir uma aplicação intralesional mais segura, com resultados expressivos, sem depósitos de corticoide que podem levar à atrofia excessiva da cicatriz. Observou-se melhora substancial nos pacientes submetidos ao procedimento, quanto à elasticidade, afinamento da cicatriz e aspecto mais semelhante à pele normal.

REFERÊNCIAS

1. Neligan PC, Song DH, (Eds.). Plastic Surgery: trunk and lower extremity. 3rd ed. Seattle, Washington: Saunders; 2012.
2. Dover JS, Hruza G. Lasers in skin resurfacing. *Australas J Dermatol*. 2000;41(2):72-85.
3. Busch KH, Aliu A, Walesko N, Aust M. Medical Needling: effect on moisture and transepidermal water loss of mature hypertrophic burn scars. *Cureus*. 2018;10(3):e2365.
4. Orentreich DS, Orentreich N. Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. *Dermatol Surg*. 1995;21:543-49.
5. Fernandes D. Minimally invasive percutaneous collagen induction. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2005;17(1):51-63.
6. Aust MC, Knobloch K, Reimers K, Redeker J, Ipaktchi R, Altintas MA, et al. Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for burn scars. *Burns*. 2010;36(6):836-43.
7. Koc E, Arca E, Surucu B, Kurumlu Z. An open, randomized, controlled, comparative study of the combined effect of intralesional triamcinolone acetonide and onion extract gel and intralesional triamcinolone acetonide alone in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Dermatol Surg*. 2008;34(11):1507-14.
8. Park JW, Koh YG, Shin SH, Choi YJ, Kim WS, Yoo HH, et al. Review of scar assessment scales. *Med Lasers*. 2022;11(1):1-7.
9. Sullivan T, Smith J, Kermod J, McIver E, Courtemanche DJ. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil*. 1990;11(3):256-60.
10. Lima EA, Lima MA, Takano D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. *Surg Cosmet Dermatol*. 2013;5(2):110-4.
11. Wein AJ, Kavoussi LR. Campbell Walsh Urology. 10 ed. Pennsylvania: Saunders; 2011.

Comparação entre medicamento em forma de colírio referênciã vis-à-vis genérico: eficácia e efeitos adversos

Comparison between generic vis-a-vis reference drugs in the form of eye drops: efficacy and adverse effects

Ronaldo Rezende Jordão Neto, José Garone Lopes Filho, Thais Piedade de Andrade, Eric Pinheiro de Andrade
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Centro Universitário São Camilo

RESUMO

Introdução: O tratamento do glaucoma se resume ao adequado controle da pressão intraocular com uso de medicamentos. Contudo, há poucas evidências dos efeitos colaterais entre colírios de referência e genéricos ou similares. **Objetivo:** Comparar a efetividade no controle da pressão intraocular, os efeitos colaterais, e a função visual dos pacientes entre esses medicamentos. **Métodos:** Foi realizado um estudo descritivo, prospectivo, transversal e comparativo de uma série de pacientes em uso de colírio para controle da pressão intraocular, em monoterapia. Primeiramente foram incluídos pacientes em uso de tartarato de brimonidina 2mg/ml genérico. Após essa primeira fase, todos os pacientes receberam o colírio referência e foi avaliada a saúde geral e visão, dificuldades com atividades rotineiras, reações aos problemas visuais, visão de perto e visão de longe, além dos efeitos colaterais. **Resultados:** Foram analisados 10 pacientes, sendo 7 (70%) do sexo feminino, com idades entre 50 e 71 anos (média $58,4 \pm 7,3$ anos). Não houve diferença significativa no quesito da saúde geral e visão ($p=0,205$), dificuldades com as atividades ($p=0,524$), reações aos problemas visuais ($p=0,053$), visão de perto ($p=0,685$), visão de longe ($p=0,828$) e pressão intraocular ($p=0,902$). Quando se abordou o tema dos efeitos adversos de forma geral, o colírio de referência apresentou resultados estatisticamente melhores ($p<0,001$), para presença de hiperemia ocular, ardor ocular, sensação de corpo estranho, folículos na conjuntiva, prurido ocular, fotofobia, dor ocular, lacrimejamento e irritação ocular em 30, 60 e 90 dias ($p=0,001$; $p<0,001$; $p=0,002$; $p=0,044$; $p<0,001$; $p=0,008$; $p=0,002$; $p=0,015$ e $p=0,004$; respectivamente). **Conclusão:** Apesar da pequena quantidade de pacientes entrevistados no estudo, é possível observar que houve melhora estatisticamente significativa sobre os efeitos colaterais quando foi utilizado o colírio de referência. Futuros estudos com um número maior de participantes, por tempo mais prolongado, são necessários para uma avaliação mais detalhada.

Descritores: Glaucoma; agentes antiglaucoma; efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: The treatment of glaucoma comes down to adequate control of intraocular pressure with the use of medication. However, there is little evidence of side effects between reference and generic or similar eye drops. **Objective:** Compare the effectiveness in controlling intraocular pressure, side effects, and patients' visual function between these medications. **Methods:** A descriptive, prospective, cross-sectional and comparative study was carried out on a series of patients using eye drops to control intraocular pressure, as monotherapy. Firstly, patients using generic brimonidine tartrate 2mg/ml were included. After this first phase, all patients received the reference eye drops and their general health and vision, difficulties with routine activities, reactions to visual problems, near vision and distance vision, as well as side effects, were assessed. **Results:** 10 patients were analyzed, 7 (70%) of whom were female, aged between 50 and 71 years (58,4±7,3 years. There was no significant difference in terms of general health and vision ($p=0.205$), difficulties with difficulties ($p=0.524$), reactions to visual problems ($p=0.053$), near vision ($p=0.685$), distance vision ($p=0.828$) and intraocular pressure ($p=0.902$). When the topic of adverse effects was addressed in general, the reference eye drops showed statistically better results ($p<0.001$), for the presence of ocular hyperemia, ocular burning, foreign body sensation, follicles in the conjunctiva, ocular itching, photophobia, eye pain, tearing and eye irritation at 30, 60 and 90 days ($p=0.001$; $p<0.001$; $p=0.002$; $p=0.044$; $p<0.001$; $p=0.008$; $p=0.002$; $p=0.015$ and $p=0.004$; respectively). **Conclusion:** Despite the small number of patients interviewed in the study, it is possible to observe that there was a statistically significant improvement in side effects when the reference eye drops were used. Future studies with a larger number of participants, for a longer period of time, are necessary for a more detailed evaluation.

Keywords: Glaucoma; antiglaucoma agents; drug-related side effects and adverse reactions.

Correspondência:

Ronaldo Rezende Jordão Neto
E-mail: ronaldo_rezende_net@hotmail.com
Data de submissão: 16/11/2023
Data de aceite: 25/11/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Oftalmologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 3º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.
Centro Universitário São Camilo
R. Raul Pompéia, 144 - Pompeia, São Paulo - SP, 05025-010

INTRODUÇÃO

Atualmente, o tratamento do glaucoma se resume ao adequado controle da pressão intraocular com uso de medicamentos, na forma de colírios, cirurgia ou outras como o uso do laser ¹.

A Sociedade Brasileira de Glaucoma, por meio das suas diversas diretrizes, aconselha como tratamento inicial a utilização de medicamentos na apresentação de colírios, de acordo com as características individuais dos pacientes, bem como o tipo de glaucoma diagnosticado ²⁻³.

Contudo, a eficácia do tratamento vai além da prescrição do medicamento. Envolve a educação do paciente e o aconselhamento por parte do médico, com diferenciação da idade, etnia, gênero, classe social, valores, crenças e cultura dos pacientes ⁴⁻⁷.

Os efeitos colaterais oculares geralmente são menos graves do que os sistêmicos, entretanto, é crucial reconhecer esses sintomas potenciais. A literatura apresenta poucas evidências desses efeitos ao comparar os colírios de referência, ou seja, patenteados pela indústria farmacêutica, com os genéricos ou similares, com vistas à maior meta do tratamento a qualidade de vida do paciente ^{4,6,8-11}.

Este estudo tem como objetivo comparar a efetividade no controle da pressão intraocular dos colírios de tartarato de brimonidina 2mg/ml – 5ml genérico (Neo Química®, São Paulo, SP, Brasil) vis-à-vis Glaub® (tartarato de brimonidina 2mg/ml – 5ml, Genom®, São Paulo, SP, Brasil), seus efeitos colaterais, e a função visual dos pacientes.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo, prospectivo, transversal e comparativo de uma série de pacientes em uso de medicamento, na apresentação de colírio, para controle da pressão intraocular, em monoterapia, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa

do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morado de Souza" HSPE-FMO de São Paulo, departamento subordinado ao Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe) número do parecer: 6.009.898.

Primeiramente foram incluídos pacientes do Serviço de Oftalmologia do HSPE de São Paulo, em uso de tartarato de brimonidina 2mg/ml genérico (Neo Química®, São Paulo, SP, Brasil), na apresentação de colírio, em monoterapia que tenha sido iniciado no período superior a 6 meses da primeira avaliação. Foram excluídos indivíduos menores de 18 anos, com acuidade visual pior que 20/400 em ambos os olhos, erro refracional com equivalente esférico acima de +/- 5 dioptrias esféricas, trauma ocular ou neurológico prévio, opacidades de meios oculares, como leucoma corneal e catarata, com graduação maior que 2+/4+, cirurgia neurológica prévia, indivíduos que fazem uso de outros colírios para controle da pressão intraocular e pacientes impossibilitados de realizar os exames.

Antes de qualquer procedimento, foi obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e todos os pacientes foram submetidos ao exame oftalmológico completo, com mensuração da acuidade visual com a melhor correção óptica para longe e para perto, exame da motilidade extrínseca ocular, biomicroscopia do segmento anterior, mensuração da pressão intraocular (em quatro momentos distintos) e visualização do pólo posterior do olho. Também responderam um questionário de função visual com avaliação dos efeitos colaterais.

Após essa primeira fase, todos os pacientes receberam o colírio Glaub® e foram reavaliados após 30, 60 e 90 dias.

A avaliação da função visual foi dividida em quatro partes: saúde geral e visão, dificuldades com atividades rotineiras, reações aos problemas visuais, visão de perto e visão de longe.

Os efeitos colaterais foram analisados e classificados de acordo com o seguinte *score*: 0 (zero) para os pacientes que não apresentaram efeito colateral, 1 (um) para os pacientes que apresentaram efeito colateral raramente, 2 (dois) para os pacientes que apresentaram efeito colateral frequentemente e 3 (três) para os pacientes que apresentaram efeitos colaterais todos os dias. Cada paciente foi avaliado em relação a todos os efeitos colaterais, o que gerou uma pontuação geral formada pela soma dos scores de cada efeito colateral.

Estatísticas descritivas foram utilizadas para resumir as características do grupo. Qui-quadrado, teste t e teste de Man-Whitney foram utilizados para examinar a diferença entre os grupos. Os dados foram analisados pelo IBM-SPSS v.27.0 (IBM Corp., Armonk, Nova York, Estados Unidos). A significância estatística foi fixada em $P < 0,05$, considerada significativa.

RESULTADOS

Foram analisados 10 pacientes, sendo 7 (70,0%) do sexo feminino e 3 (30,0%) do sexo masculino. A idade média foi de 58,4 anos, com desvio padrão de 7,3, variando entre 50 e 71 anos.

Avaliação da função visual

Na primeira parte, saúde geral e visão, os parâmetros do *score* variam de 4 (excelente) a 20 (ruim). Com o uso do medicamento genérico, a média da saúde geral e visão foram de $13,8 \pm 2,8$ e de $13,7 \pm 3,0$ com Glaub® na avaliação de 30 dias, $14,4 \pm 2,8$ na avaliação do uso de Glaub® com 60 dias e de $14,6 \pm 2,7$ na avaliação do uso do Glaub® com 90 dias. Não houve diferença estatisticamente relevante ($p=0,205$).

A avaliação feita pelo critério dificuldades com as atividades teve a variação de 10 (nenhuma dificuldade) a 55 (parou as atividades por falta de visão). Na avaliação realizada com o uso do genérico foi de $28,9 \pm 8,7$ e de $27,0 \pm 9,6$, na avaliação de Glaub® com 30 dias; $27,5 \pm 11,9$ na avaliação do Glaub® com 60

dias e $23,3 \pm 7,6$ na avaliação do Glaub® com 90 dias, sem diferença significativa ($p=0,524$).

A terceira parte da avaliação, reações aos problemas visuais, teve os parâmetros variando entre 6 (limitações para visão) a 30 (sem limitações). Na avaliação feita com o uso do genérico, a média foi de $21,4 \pm 9,1$ versus $20,8 \pm 8,4$ na avaliação de Glaub® 30 dias; $21,8 \pm 8,7$ na avaliação do Glaub® com 60 dias e $23,3 \pm 7,6$ na avaliação do Glaub® com 90 dias, sem diferença relevante ($p=0,053$).

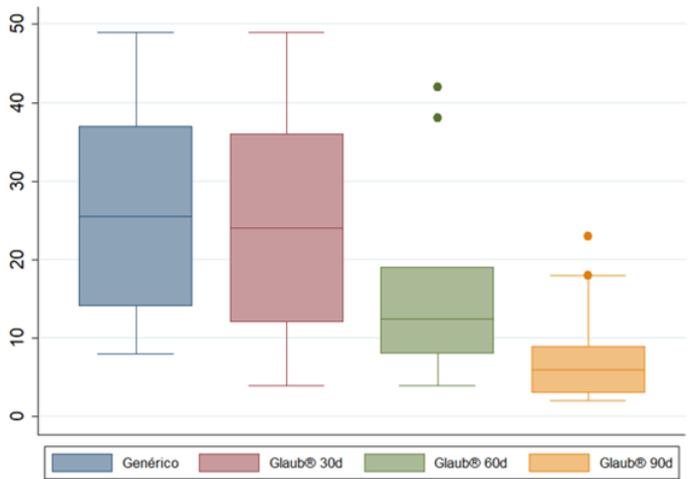
A visão de perto e de longe foram avaliadas com os parâmetros variando entre 3 (nenhuma dificuldade) e 15 (dificuldade para visão). Na visão de perto, a média com o uso do genérico foi de $7,9 \pm 2,9$ e de $8,1 \pm 3,7$ com o uso de Glaub® 30 dias; $8,7 \pm 3,9$ na avaliação do Glaub® 60 dias e $8,3 \pm 3,3$ com uso do Glaub® 90 dias. Não houve diferença estatisticamente relevante ($p=0,685$). Na visão de longe, a média da avaliação com o colírio genérico foi de $8,1 \pm 3,9$ e de $7,7 \pm 3,5$ na avaliação do Glaub® de 30 dias; $8,0 \pm 3,7$ na avaliação feita com uso do Glaub® 60 dias e $7,6 \pm 3,5$ com uso de Glaub® 90 dias, sem diferença relevante ($p=0,828$).

Efeitos colaterais

De acordo com o escore obtido através de cada questionário, a avaliação feita com o uso do medicamento genérico, a média da pontuação do estudo foi de $26,3 \pm 14,3$, variando entre 8 e 49 pontos. Com o uso do medicamento Glaub®, na avaliação de 30 dias, observou-se $24,3 \pm 15,2$ pontos, com variação entre 4 e 49 pontos. Na avaliação do Glaub® com 60 dias, a pontuação média foi de $16,5 \pm 13,3$ pontos, com variação entre 4 e 42 pontos e na avaliação feita com 90 dias de uso de Glaub®, observou-se uma pontuação média de $8,1 \pm 7,1$ pontos, com variação entre 2 e 23. A diferença entre avaliações foi estatisticamente relevante ($p < 0,001$).

Os efeitos colaterais também foram analisados individualmente. Comparou-se a média da pontuação de cada efeito colateral com o uso da medicação genérica e do uso do Glaub® com 30, 60 e 90 dias (gráfico 1).

Gráfico 1 - Pontuação geral dos efeitos colaterais, na avaliação do medicamento genérico e do Glaub® com 30, 60 e 90 dias



Os efeitos colaterais de hiperemia ocular, ardor ocular, sensação de corpo estranho, folículos na conjuntiva, prurido ocular, fotofobia, dor ocular, lacrimejamento e irritação ocular tiveram reduções significativas na comparação da pontuação entre medicamento genérico e uso de Glaub®, em 30, 60 e 90 dias ($p=0,001$; $p<0,001$; $p=0,002$; $p=0,044$; $p<0,001$; $p=0,008$; $p=0,002$; $p=0,015$ e $p=0,004$; respectivamente), conforme informações constantes na tabela 1, a seguir.

Tabela 1 - Pontuação individual dos efeitos colaterais, na avaliação do medicamento genérico e Glaub® com 30, 60 e 90 dias

Efeito colateral	Genérico Média ± DP	Glaub®			p
		30 dias Média ± DP	60 dias Média ± DP	90 dias Média ± DP	
Dor de cabeça	1,10 ± 1,2	1,00 ± 1,0	1,00 ± 0,9	0,50 ± 0,7	0,065
Boca seca	0,90 ± 1,0	0,90 ± 1,0	0,90 ± 1,1	0,30 ± 0,7	0,065
Fadiga	0,90 ± 0,9	0,80 ± 0,9	0,90 ± 1,1	0,60 ± 1,0	0,235
Hiperamia ocular	1,70 ± 0,9	1,20 ± 1,3	0,60 ± 0,8	0,10 ± 0,3	0,001*
Ardor ocular	2,00 ± 1,0	2,10 ± 1,0	1,00 ± 0,8	0,70 ± 0,5	<0,001*
Pontada nos olhos	1,00 ± 1,2	0,80 ± 1,3	0,50 ± 0,8	0,00 ± 0,0	0,065
Visão borrada	1,40 ± 1,3	1,60 ± 1,2	1,10 ± 1,0	0,90 ± 0,9	0,280
Sensação de corpo estranho	1,40 ± 0,8	0,80 ± 0,8	0,40 ± 0,7	0,20 ± 0,4	0,002*
Folículos na conjuntiva	0,30 ± 0,5	0,30 ± 0,5	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0	0,044*
Reação alérgica ocular	0,30 ± 0,5	0,30 ± 0,5	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0	0,081
Prurido ocular	1,80 ± 0,9	1,70 ± 0,8	1,00 ± 1,0	0,30 ± 0,7	<0,001*
Tontura	0,50 ± 0,8	0,50 ± 0,9	0,60 ± 0,8	0,50 ± 0,7	0,752
Alteração do paladar	0,20 ± 0,6	0,20 ± 0,6	0,20 ± 0,6	0,00 ± 0,0	0,408
Sintomas TRS	0,10 ± 0,3	0,10 ± 0,3	0,30 ± 0,7	0,20 ± 0,4	0,408
Sintomas TGI	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0	0,20 ± 0,6	0,20 ± 0,6	0,343
Astenia	0,30 ± 0,9	0,20 ± 0,6	0,40 ± 0,1	0,20 ± 0,4	0,831
Fotofobia	1,10 ± 1,2	1,00 ± 1,0	1,10 ± 0,9	0,30 ± 0,5	0,008*
Eritema palpebral	0,60 ± 0,8	0,40 ± 0,7	0,30 ± 0,7	0,00 ± 0,0	0,095
Dor ocular	1,60 ± 0,8	1,50 ± 1,3	1,00 ± 1,0	0,50 ± 0,7	0,002*
Secura ocular	1,20 ± 1,4	1,10 ± 1,5	0,80 ± 0,9	0,50 ± 0,5	0,102
Lacrimejamento	1,20 ± 1,3	1,20 ± 1,3	0,60 ± 0,8	0,10 ± 0,3	0,015*
Edema palpebral	0,70 ± 1,2	0,60 ± 1,0	0,30 ± 0,7	0,10 ± 0,3	0,130
Blefarite	0,40 ± 0,8	0,30 ± 0,7	0,30 ± 0,7	0,30 ± 0,7	0,907
Irritação ocular	1,70 ± 1,3	1,70 ± 1,3	0,80 ± 0,9	0,20 ± 0,4	0,004*
Visão anormal	0,60 ± 0,8	1,10 ± 1,1	0,70 ± 0,8	0,60 ± 0,8	0,222
Secreção ocular	0,70 ± 1,0	0,70 ± 1,0	0,20 ± 0,4	0,00 ± 0,0	0,084
Secura nasal	0,50 ± 0,9	0,40 ± 0,7	0,40 ± 0,7	0,30 ± 0,7	0,835
Depressão	0,40 ± 1,0	0,30 ± 0,7	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0	0,176
Reação alérgica sistêmica	0,60 ± 1,1	0,40 ± 0,7	0,20 ± 0,6	0,10 ± 0,3	0,097
Síncope	0,20 ± 0,4	0,20 ± 0,4	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0	0,105

DP: desvio padrão; p: nível de significância; *: significância estatística

Para os efeitos colaterais cuja diferença foi relevante, analisou-se a frequência da ocorrência após a utilização de cada colírio conforme demonstra a tabela 2.

Após o uso do colírio genérico, a hiperemia ocular foi relatada por 60% dos pacientes como rara, 20% como frequente e 30% como diária. Já na avaliação após uso de Glaub® por 90 dias, 90% dos pacientes relataram não ter esse sintoma ($p=0,002$).

Em relação ao ardor ocular, após o uso do colírio genérico, 40% dos pacientes relataram sentir tal sintoma diariamente, 30% frequentemente; 20% raramente e 10% não tinham o sintoma. Após uso do Glaub® por 30 dias, a maioria dos pacientes (50%) relatava sentir ardor diariamente. Com 60 dias de uso de Glaub® por 60 dias, 40% sentiam ardor raramente, 30% sentiam frequentemente e 30%

não tinha sintomas. Na análise de 90 dias, 30% não tinha qualquer sintoma e 70% relatava sentir o sintoma raramente, com diferença significativa ($p=0,018$).

A sensação de corpo estranho foi observada por 60% dos pacientes no uso de colírio genérico. Já na avaliação após 90 dias de uso de Glaub® 80% dos pacientes não tinham mais o sintoma, com significância estatística ($p=0,022$).

Todos os pacientes (100%) relataram não sentir mais folículos na conjuntiva após o uso de Glaub® por 90 dias, com significância estatística ($p=0,041$). O prurido ocular também teve redução após o uso de Glaub® por 90 dias: passou de 50% com relato frequente no medicamento genérico e 60,0% de relato frequente no Glaub® 30 dias para 80% sem sintoma após Glaub® 90 dias, com significância estatística ($p=0,044$).

Tabela 2 - Comparação dos efeitos colaterais versus medicamento genérico e Glaub® com 30, 60 e 90 dias

Efeito Colateral	Sem sintomas n (%)	Raramente n (%)	Frequentemente n (%)	Todos os dias n (%)	p
Hiperemia ocular					
Genérico	0 (0)	6 (60,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	0,002*
Glaub®30d	4 (40,0)	1 (10,0)	3 (30,0)	0 (0)	
Glaub®60d	6 (60,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	0 (0)	
Glaub®90d	9 (90,0)	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	
Ardor ocular					
Genérico	1 (10,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	4 (40,0)	0,018*
Glaub®30d	0 (0)	4 (40,0)	1 (10,0)	5 (50,0)	
Glaub®60d	3 (30,0)	4 (40,0)	3 (30,0)	0 (0)	
Glaub®90d	3 (30,0)	7 (70,0)	0 (0)	0 (0)	
Sensação de corpo estranho					
Genérico	2 (20,0)	2 (20,0)	6 (60,0)	0 (0)	0,022*
Glaub®30d	4 (40,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	0 (0)	
Glaub®60d	7 (70,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	0 (0)	
Glaub®90d	8 (80,0)	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)	
Folículos na conjuntiva					
Genérico	5 (50,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	0 (0)	0,041*
Glaub®30d	4 (40,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	0 (0)	
Glaub®60d	6 (60,0)	4 (40,0)	0 (0)	0 (0)	
Glaub®90d	10 (100,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Prurido ocular					
Genérico	1 (10,0)	2 (20,0)	5 (50,0)	2 (20,0)	0,044*
Glaub®30d	1 (10,0)	2 (20,0)	6 (60,0)	1 (10,0)	
Glaub®60d	4 (40,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	
Glaub®90d	8 (80,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0)	

Efeito Colateral	Sem sintomas n (%)	Raramente n (%)	Frequentemente n (%)	Todos os dias n (%)	p
Fotofobia					
Genérico	4 (40,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	0,299
Glaub®30d	4 (40,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	
Glaub®60d	3 (30,0)	3 (30,0)	4 (40,0)	0 (0)	
Glaub®90d	7 (70,0)	3 (30,0)	0 (0)	0 (0)	
Dor ocular					
Genérico	4 (40,0)	2 (20,0)	4 (40,0)	0 (0)	0,746
Glaub®30d	4 (40,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	0 (0)	
Glaub®60d	4 (40,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	
Glaub®90d	6 (60,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	0 (0)	
Lacrimejamento					
Genérico	4 (40,0)	3 (30,0)	0 (0)	3 (30,0)	0,064
Glaub®30d	4 (40,0)	3 (30,0)	0 (0)	3 (30,0)	
Glaub®60d	6 (60,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	0 (0)	
Glaub®90d	9 (90,0)	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	
Irritação ocular					
Genérico	3 (30,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	4 (40,0)	0,086
Glaub®30d	3 (30,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	4 (40,0)	
Glaub®60d	5 (50,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	0 (0)	
Glaub®90d	8 (80,0)	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)	

*: significância estatística

Pressão Intraocular

Na análise da pressão intraocular (PIO), a média observada na avaliação feita com o uso do medicamento genérico foi de $13,7 \pm 2,8$ mmHg com variação entre 10 e 17 mmHg. Com o uso do medicamento Glaub®, na avaliação de 30 dias, observou-se média de $13,1 \pm 1,5$ mmHg, com variação entre 10 e 15 mmHg. Na avaliação do Glaub® com 60 dias, a pontuação média foi de $13,1 \pm 1,5$ mmHg (entre 11 e 15 mmHg) e na avaliação feita com 90 dias de uso de Glaub®, observou-se uma pontuação média de $13,6 \pm 2,9$ mmHg (entre 10 e 18 mmHg). A diferença entre avaliações não foi estatisticamente relevante ($p=0,902$).

DISCUSSÃO

No Brasil, os gastos com medicamentos representam 48,6% das despesas com saúde. Desse modo, a disponibilidade de medicamentos a preços acessíveis deve constar na pauta das políticas de saúde pública¹². No entanto como é

possível ver no presente estudo algumas vezes os colírios mais acessíveis para a população nem sempre são os mais seguros.

O tartarato de brimonidina reduz a PIO através de um duplo mecanismo de ação: reduz a produção de humor aquoso e aumenta o fluxo uveoscleral. Mas associado a isso, existe uma absorção sistêmica significativa do colírio, que ocorre devido à propriedade lipofílica do medicamento¹³, e com isso é inevitável que ocorram efeitos colaterais sistêmicos e locais.

Muitos efeitos adversos já foram descritos em crianças e adultos, incluindo secura oral, hiperemia ocular, queimação e ardência, dor de cabeça, embasamento, sensação de corpo estranho, fadiga e sonolência, reações alérgicas oculares dos folículos conjuntivais e prurido ocular¹³. Devido a esse rico histórico foi decidido avaliar as diversas apresentações no mercado, e estudar se existe diferença entre a quantidade de efeitos adversos e efetividade entre as opções disponíveis.

No entanto após diversas pesquisas, foram encontrados poucos estudos sobre o tema, sendo um campo com ampla possibilidade de exploração, tanto com relação aos efeitos colaterais da droga, quanto na comparação de outros colírios com seus respectivos genéricos.

Ao se analisar a quantidade de efeitos colaterais dos 10 pacientes no início do estudo, quando ainda estavam em uso do colírio genérico, é possível observar que existe uma prevalência de queixas como hiperemia ocular, ardor ocular, sensação de corpo estranho, folículos na conjuntiva, prurido ocular, fotofobia, dor ocular, lacrimejamento e irritação ocular, sendo esses os mais frequentes. Após 90 dias do uso do Glaub®, os efeitos diminuíram significativamente, ficando inclusive ausentes em alguns pacientes.

Em um estudo realizado no Brasil com 277 entrevistados, ao serem questionados sobre a eficácia do medicamento genérico, 40 (14,4%) achavam que o genérico possui uma qualidade inferior ao do medicamento de referência e 95 (34,2%) não escolheriam o genérico em detrimento do medicamento de referência. E quando questionados “Se o seu médico prescreveu um medicamento de marca e o farmacêutico lhe oferece um medicamento genérico com preço mais baixo, você aceita a troca?”, 183 (65,8%) responderam que sim¹². Isso acontece porque os genéricos se apresentaram 40% com

menor custo do que os medicamentos de referência quando entram no mercado¹⁴, como cita outro estudo brasileiro realizado entre 2000 e 2004 que buscou comparar os preços entre os medicamentos genéricos e de marca.

O medicamento genérico apresenta o mesmo princípio ativo que um medicamento de referência, mas para ser intercambiável, ou seja, substituível, o medicamento deve apresentar os testes de bioequivalência provando que seu princípio farmacologicamente ativo é o mesmo apresentado pelo medicamento referência¹⁵. No entanto, não foi encontrado no banco de dados estudos comparando efeitos colaterais. Especialistas estimam que para cada medicamento, em média, 10% dos pacientes apresentam efeitos colaterais e 30% abandonam o tratamento por falta de efeitos benéficos ou devido a efeitos colaterais¹⁵.

Apesar da pequena quantidade de pacientes entrevistados no estudo, é possível chegar à conclusão de que houve melhora estatisticamente significativa quanto aos efeitos colaterais, entretanto quando avaliado repercussões na qualidade de vida e efetividade no controle da pressão intraocular, não foi vista diferença significativa.

Futuros estudos com um número maior de participantes por tempo mais prolongado para uma avaliação mais detalhada, mostram-se necessários.

REFERÊNCIAS

1. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Komaroff E. Factors for progression and glaucoma treatment: the early manifest glaucoma trial. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(2):102-6.
2. Nayak B, Gupta S, Kumar G, Dada T, Gupta V, Sihota R. Socioeconomics of long-term glaucoma therapy in India. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(1):20-4.
3. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1268-79.
4. Silva LR, Paula JS, Rocha EM, Rodrigues ML. Fatores relacionados à fidelidade ao tratamento do glaucoma: opiniões de pacientes de um hospital universitário Arq Bras Oftalmol. 2010; 73(2):116-9.
5. Kulkarni SV, Damji KF, Buys YM. Medical management of primary open-angle glaucoma:

- best practices associated with enhanced patient compliance and persistency. *Patient Prefer Adherence*. 2008; 2:303-14.
6. Lacey J, Cate H, Brodway DC. Barriers to adherence with glaucoma medications: a qualitative research study. *Eye (Lond)*. 2009; 23(4):924-32.
7. Almeida LD, Machado MC. Atitude médica e autonomia do doente vulnerável. *Rev Bioét*. 2010;18(1):165-83.
8. Dietlein TS, Hermann MM, Jordan JF. The medical and surgical treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(37):597-606.
9. Hong S, Kang SY, Yoon JU, Kang U, Seong GJ, Kim CY. Drug attitude and adherence to anti-glaucoma medication. *Yonsei Med J*. 2010; 51(2):261-69.
10. Van Buskirk EM. Adverse reactions from timolol administration. *Ophthalmology*. 1980;87(5):447-50.
11. Lira CA, Oliveira JN, Andrade MS, Vancini-Campanharo CR, Vancini RL. Knowledge, perceptions and use of generic drugs: a cross sectional study. *Einstein*. 2014;12(3):267-73.
12. Al-Shahwan S, Al-Torbak AA, Turkmani S, Al-Omran M, Al-Jadaan I, Edward DP. Side-effect profile of brimonidine tartrate in children. *Ophthalmology*. 2005;112(12):2143.
13. Vieira FS, Zucchi P. Diferenças de preços entre medicamentos genéricos e de referência no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(3):444-9.
14. Paiva VC, Carvalho GA, Marini DC. Utilização de medicamentos genéricos pela população de uma cidade do interior de São Paulo. *Braz J Implantology Health Sci*. 2023;5(2):231-50.
15. Rumel D, Nishioka SA, Santos AA. Drug interchangeability: clinical approach and consumer's point of view. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(5):921-27.

Características das reações anafiláticas por himenóptero em um hospital terciário entre 2016 e 2022

Characteristics of anaphylactic reactions by Hymenoptera in a tertiary hospital between 2016 and 2022

Yvan Figueiroa Olguin, Marisa Rosimeire Ribeiro, Maria Elisa Bertocco Andrade, Fátima Fernandes Rodrigues
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: As reações alérgicas por acidentes com himenóptero podem ser graves e potencialmente fatais. No Brasil atualmente existem poucos trabalhos que abordam o tema. O objetivo deste estudo é avaliar as características das reações anafiláticas por himenóptero em um hospital terciário. **Objetivo:** Avaliar as características das reações anafiláticas por himenóptero no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" de São Paulo. **Métodos:** Análise de prontuários de pacientes com CID -10: J38.4 (edema da laringe), T78.2 (choque anafilático não especificado), X23 (contato com abelhas, vespas e vespões), W57 (mordeduras e picadas de inseto e de outros artrópodes, não venenosos), Z91.0 (história pessoal de alergia exceto a drogas e a substâncias biológicas) e L50 (urticária), de 2016 a 2022. Realizada a coleta de dados de prontuário eletrônico e por contato telefônico. **Resultados:** Foram incluídos 10 pacientes com anafilaxia segundo critérios WAO 2019. A idade média foi de 24,2 anos ($\pm 24,3$); 60% eram homens, 60% estudantes, e 30% professores; 40% tinham rinite e asma, 50% foram causados por abelha e os outros por formiga. Houve diferença significativa comparando idade ($p=0,019$) e IgE total ($p=0,018$) entre abelha e formiga. Comparando a ocupação, observou-se a probabilidade 97% menor de acidente por abelha ($OR=0,039$) para estudantes ($p=0,048$). **Conclusão:** A proporção de anafilaxia a himenóptero observada nos atendimentos por reações alérgicas avaliadas no período foi de 0,16%. A população pediátrica apresentou maior probabilidade de anafilaxia por formiga.

Descritores: Anafilaxia; venenos de artrópodes; alergia.

ABSTRACT

Introduction: Allergic reactions due to hymenopteran accidents can be serious and potentially fatal. In Brazil, there are currently few works that address the subject. The aim of this study is to evaluate the characteristics of anaphylactic reactions by hymenoptera in a tertiary hospital. **Objective:** To evaluate the characteristics of anaphylactic reactions due to hymenoptera in Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO of São Paulo. **Methods:** Analysis of medical records of patients with ICD -10: J38.4 (Laryngeal edema), T78.2 (Unspecified anaphylactic shock), X23 (Contact with bees, wasps and hornets), W57 (Insect bites and stings and of other non-venomous arthropods), Z91.0 (Personal history of allergy except for drugs and biological substances) and L50 (Urticaria) from 2016 to 2022. Data were collected from electronic medical records and by telephone contact. **Results:** 10 patients with anaphylaxis according to WAO 2019 criteria were included. The mean age was 24.2 (± 24.3), 60% men, 60% students, and 30% teachers, 40% had rhinitis and asthma, 50% were caused by bees and the others by ants. There was a significant difference comparing age ($p=0.019$) and total IgE ($p=0.018$) between bee and ant. Comparing the occupation, there was a 97% lower chance of an accident per bee ($OR=0.039$) for students ($p=0.048$). **Conclusion:** The proportion of anaphylaxis to hymenopterans observed in cases of allergic reactions assessed during the period was 0.16%. The pediatric population was more likely to have ant anaphylaxis.

Keywords: Anaphylaxis; arthropod venoms; allergy.

Correspondência:

Yvan Figueiroa Olguin
E-mail: yvanfigueiroaolguin@gmail.com
Data de submissão: 20/04/2023
Data de aceite: 24/07/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Alergia e Imunologia 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

Acidentes com insetos podem causar morbidade significativa devido ao desenvolvimento de reações alérgicas graves em indivíduos predispostos. Dentre os insetos, a ordem himenóptera possui as famílias mais importantes em relação a reações alérgicas graves: *Apidae*, *Vespidae* e *Formicidae*¹. Reações fatais são raras, mas picadas de himenóptero causam 20% dos casos de fatalidades relacionadas à anafilaxia. Portanto, é uma alergia com risco de vida, e todos os pacientes que desenvolvem sintomas sistêmicos após a picada requerem um diagnóstico detalhado².

Atualmente são poucos os estudos de prevalência de picada de himenópteros no nosso meio, o que dificulta a adoção de medidas de controle e de intervenções para evitar desfechos trágicos³⁻⁴.

Segundo dados europeus, de 3333 casos de anafilaxia registrados de 2011 a 2014 em 10 países, 20,2% e 48,2% foram causados por veneno de insetos em adultos e crianças respectivamente, mostrando-se a segunda causa mais frequente de anafilaxia. Já em estudos clássicos, a prevalência de reações alérgicas sistêmicas à picada registrada fica ao redor de 3,3%, sendo observado que populações em área rural apresentam mais reações sistêmicas (25% a 42%) comparados com a população geral (1,2%)^{1,5-7}.

É importante saber também que a associação de distúrbios mastocitários clonais com alergia a himenópteros parece ser mais específica do que com reações sistêmicas induzidas por alimentos ou medicamentos, e desenvolvem reações de picada com risco de vida com mais frequência do que aqueles que não sofrem⁸⁻⁹.

Conhecer a prevalência e outros dados relacionados orienta e suporta a introdução de medidas educacionais para a população e para os serviços de saúde, além de melhorar o acesso à imunoterapia que é altamente eficaz,

porque, após 4 anos de injeções, a incidência de reações subsequentes induzidas por ferroadas diminui a 3%¹⁰⁻¹¹.

OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivos determinar a frequência de atendimentos por anafilaxia por himenóptero no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO – São Paulo, instituição terciária, entre os anos de 2016 a 2022 e estabelecer suas características epidemiológicas.

MÉTODOS

Estudo observacional analítico retrospectivo, realizado no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO, de São Paulo, após submissão e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Iamspe com CAAE 35980820.5.0000.5463.

Na primeira etapa foram reunidos todos os atendimentos em todos os setores do hospital, de janeiro de 2016 a setembro de 2022, com as seguintes denominações no CID 10: J38.4 (edema da laringe), T78.2 (choque anafilático não especificado), X23 (contato com abelhas, vespas e vespões), W57 (mordeduras e picadas de inseto e de outros artrópodes, não venenosos), Z91.0 (história pessoal de alergia exceto a drogas e a substâncias biológicas), L50 (urticária).

Avaliou-se o perfil epidemiológico dos pacientes (idade, gênero, ocupação, antecedentes de rinite, asma, dermatite atópica, alergia alimentar, alergia a medicamento, outras alergias, alergia a outro himenóptero, antecedente de mastocitose, e outras comorbidades), dados relacionados ao acidente com himenóptero (local, mês e ano do evento, himenóptero envolvido, presença de cofatores para anafilaxia como o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), álcool, exercício, estresse e

outros, gravidade da anafilaxia segundo WOA 2019, número de episódios), dados relacionados ao manejo do evento (local do tratamento inicial, uso de adrenalina, corticoide e anti-histamínicos, tempo de permanência no hospital) e dados relacionados ao acompanhamento ambulatorial (avaliação por alergista, orientação/plano de ação, receita de adrenalina, aquisição de adrenalina auto-injetável, presença de IgE específica ao agente suspeito, número de eosinófilos, IgE total, interesse e uso de imunoterapia).

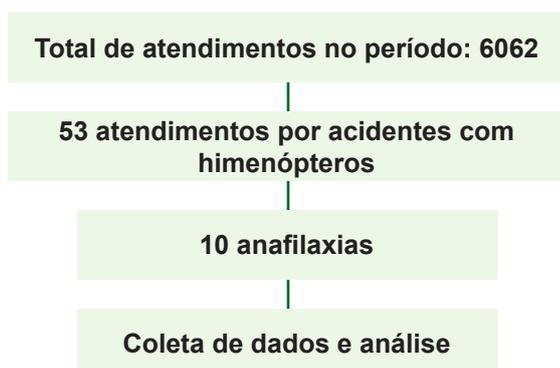
O cálculo amostral com nível de confiança de 95%, para uma proporção estimada de 3,3% segundo Golden et al.¹ foi de 50 eventos. (http://calculoamostral.bauru.usp.br/calculoamostral/ta_ic_proporcao.php)

Os dados clínicos foram coletados dos prontuários eletrônicos e aplicação de questionário por contato telefônico com os pacientes. Para análise de dados utilizou-se o software jamovi versão 2.2.5.0.

RESULTADOS

Foram identificados 53 atendimentos com descrição de acidente por himenóptero, 10 (18,8%) atendimentos por vespa, 9 (16,9%) por formiga e 34 (64,1%) por abelha. Foram incluídos todos os atendimentos com diagnóstico de anafilaxia segundo os critérios da WAO 2019, totalizando 10 atendimentos, conforme demonstrado na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos pacientes



*Relacionados aos CIDs J38.4, T78.2, W57 e L50

A proporção de atendimentos por acidentes com himenópteros foi de 0,87% e, dentre os acidentes, 18,8% corresponderam a reações anafiláticas que ocorreram em pacientes (cada um com 1 atendimento por anafilaxia por himenóptero). A média de idade foi de 24,2 (\pm 24,3) anos com predomínio masculino (n=6, 60%). A maioria dos pacientes era estudante (n=6, 60%), seguido por professores (n=3, 30%), e 1 com profissão desconhecida. Os antecedentes relatados foram: rinite e asma em 4 pacientes (40%), e presença de rinite isolada, urticária crônica, anafilaxia por alimento e medicamento, antecedente de anafilaxia a outro himenóptero em um paciente cada. Outras comorbidades foram relatadas por outros 4 pacientes (40%) (n=4). (Tabela 1)

Tabela 1 — Perfil epidemiológico

Característica dos pacientes	Valor (%)
Total de pacientes	10
Idade (media \pm DP) em anos	24,2 \pm 24,3
Gênero feminino	4 (40)
Gênero masculino	6 (60)
Ocupação:	
Professor	3 (30)
Estudante	6 (60)
Desconhecido	1 (10)
Antecedente	
Rinite	5 (50)
Asma	4 (40)
Alergia alimentar	1 (10)
Alergia medicamento	1 (10)
Urticária crônica	1 (10)
Alergia a outro himenóptero	4 (40)
Outras comorbidades	1 (10)

Com relação ao acidente, a maioria dos casos aconteceu na cidade de São Paulo (n=4, 40%), nos meses de janeiro (n=3, 30%) e novembro (n=3, 30%). Foram registrados 2 casos por ano de 2018 a 2020 (n=6, 60%) e 1 caso nos outros anos (n=4, 40%).

Do total dos eventos, 50% (n=5) foram causados por abelha e os outros 50% (n = 5) por formiga e não houve registro de acidentes por vespa. Os cofatores relatados foram: uso de IECA 20% (n=2), AINE 10% (n=1), álcool 10% (n=1), estresse 10% (n=1), e não houve relato de atividade física e outros cofatores. Quanto à gravidade, 40% (n=4) das anafilaxias foram moderadas (grau 4), 30% (n=3) leves (grau 3) e 30% (n=3) graves (grau 5), com permanência no pronto-socorro durante o tempo médio de 7, 12 e 36 horas, respectivamente. Um paciente tinha história de anafilaxia prévia pelo mesmo inseto, sendo o primeiro mais leve que o registrado em prontuário (grau 4 versus grau 5). Não foram relatadas novas reações relacionadas a acidente por inseto em nenhum dos pacientes até o momento deste estudo. (Tabela 2)

Tabela 2 — Dados relacionados ao acidente

Característica dos pacientes	N (%)
Anafilaxia por formiga	5 (50)
Anafilaxia por abelha	5 (50)
Cofator para anafilaxia:	
Anti-inflamatório não esteroide (AINE)	1 (10)
Inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA)	2 (20)
Álcool	1 (10)
Exercício	0
Estresse	1 (10)
Gravidade (WOA 2019):	
Grau III	3 (30)
Grau IV	4 (40)
Grau V	3 (30)

Quanto ao manejo inicial dos eventos, 90% (n=9) foi abordado no pronto-socorro e 10% (n=1) recebeu atendimento inicial pelo Serviço de Assistência Médica de Urgência (SAMU) em ambiente extra-hospitalar e posteriormente foi transferido para o pronto-socorro. A adrenalina foi utilizada em 50% (n=5) dos casos, nos outros 50% (n=5) não havia relato de seu uso no prontuário e/ou sem descrição pelo paciente. Houve uso de corticoide em 70% (n=7). O restante era desconhecido. Foi descrito o uso de anti-histamínico em 70% (n=7). (Tabela3)

Tabela 3 — Dados relacionados ao evento

Características do tratamento	N (%)
Local de tratamento inicial:	
Extra-hospitalar	1 (10)
Pronto-socorro	9 (90)
Uso de adrenalina	5 (50)
Uso de corticoide	7 (70)
Uso de anti-histamínico	7 (70)
Permanência no hospital, mediana em horas (IQR)	8 (8-24)

Todos os pacientes foram avaliados por alergista no ambulatório e receberam orientações específicas. Em 80% (n=8) dos casos, houve registro de receita de adrenalina auto-injetável fornecida pelo especialista, porém nenhum adquiriu a medicação. Laboratorialmente, houve

distribuição anormal da IgE específica com mediana de 37,4 (DP + 2,04 - 69,5), e distribuição normal da IgE total com mediana de 971 (\pm 869) e eosinófilos com média de 308 (\pm 362). Até o momento, dois pacientes realizaram testes cutâneos para formiga com resultado positivo, e estão em programação de imunoterapia. Um paciente não obteve ainda controle da doença de base (asma) para realização do teste, e 2 pacientes estão agendados para testes. No momento, não foram realizados ainda testes cutâneos para abelha. (Tabela 4)

Todos os pacientes mostraram interesse na investigação com testes cutâneos para possível realização de imunoterapia.

Tabela 4 — Dados relacionados ao acompanhamento

Características do seguimento	N (%)
Avaliação por alergista	10 (100)
Orientação/plano de ação	10 (100)
Receita de adrenalina auto-injetável	8 (85)
Aquisição de adrenalina auto-injetável	0
IgE específica, média	18,2 (2-69,5)
IgE total, média	971(\pm 869)
Eosinófilos, média	308 (\pm 362)
Interesse de imunoterapia	10 (100)
Realizando imunoterapia	2 (20)

Na análise comparativa das variáveis quantitativas para os grupos de acidente por abelha e formiga, houve diferença significativa na idade ($p=0,019$) em anos (Figura 2). Também houve diferença entre os pacientes na média da IgE total (média de 190 mg/dl (\pm 311,2) para anafilaxia por abelha e 1555 mg/dl (\pm 617,7) para anafilaxia por formiga ($p=0,018$) (Figura 3); e na média para IgE específica para abelha 40,8 KU/L (\pm 24,7) e para formiga 7,6 KU/L (\pm 5,4) ($p=0,018$) (Figura 4).

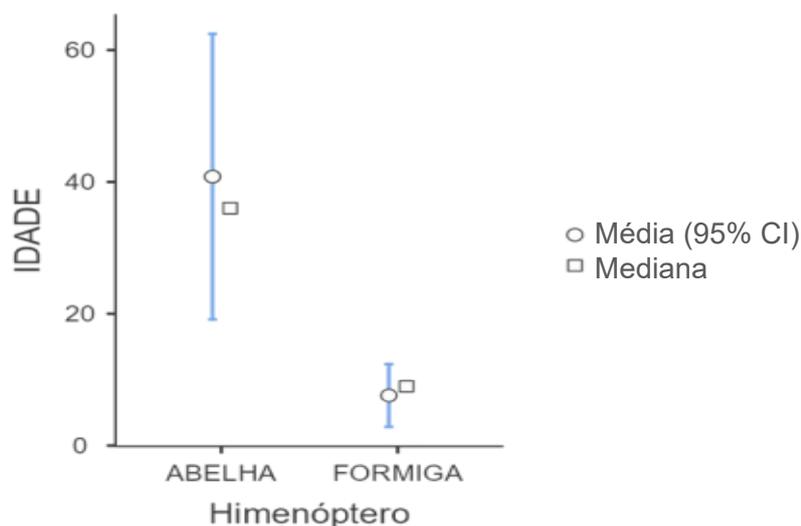


Figura 2 — Comparação da idade entre acidente por abelha e formiga

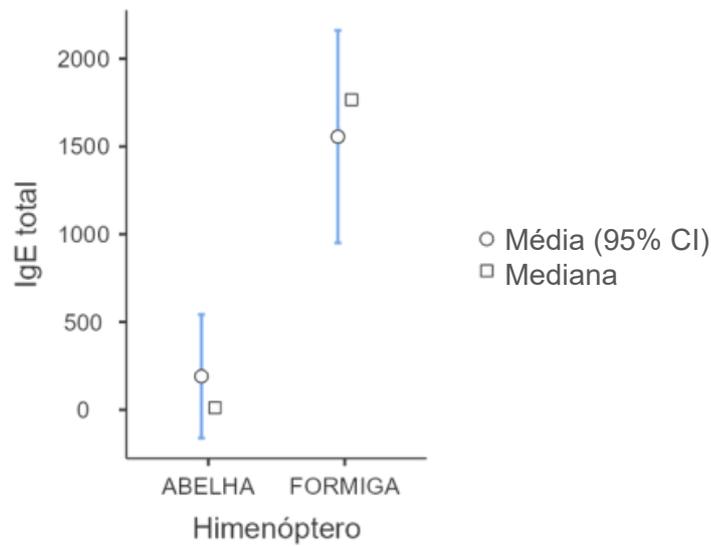


Figura 3 — Comparação da IgE total entre acidente por abelha e formiga

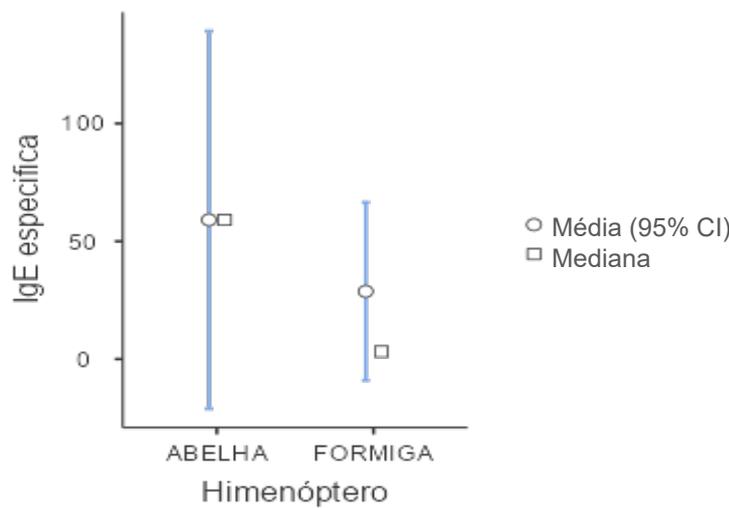


Figura 4 — Comparação da IgE específica entre acidente por abelha e formiga

Na análise de variáveis qualitativas nominais, ao comparar a ocupação observou-se diferença significativa ($p=0,048$) com uma probabilidade de 97% menor de acidente por abelha ($OR=0,039$) para estudantes. Não foi observada diferença significativa entre os grupos de abelha e formiga para as outras variáveis. (Figura 5)

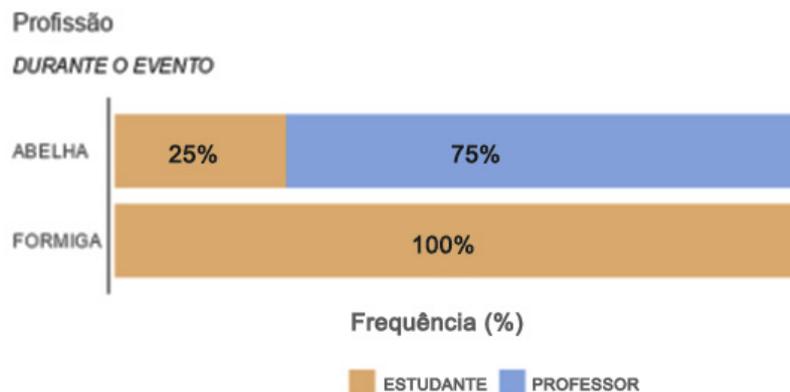


Figura 5 — Comparação da ocupação entre acidente por abelha e formiga

DISCUSSÃO

A frequência de atendimentos de anafilaxia por himenópteros mostrada neste trabalho foi 0,16% (metade por formiga e metade por abelha), sendo menor que a relatada em estudos epidemiológicos internacionais (0,3 e 8,9%). Isto poderia refletir o perfil de atendimento, pois o HSPE-SP é um hospital terciário de área urbana, que atente muitos idosos e a população idosa costuma apresentar predomínio de anafilaxia a veneno de vespa. Outro aspecto é que os acidentes por himenópteros são registrados principalmente em área rural e em indivíduos mais jovens. Isto não ocorre só no HSPE, mas em todos os hospitais⁵⁻¹².

A maior parte dos casos de anafilaxia por formiga foi observada em população pediátrica e os casos de abelha em população adulta, o que se reflete na avaliação da ocupação já que estudantes tiveram menor chance de anafilaxia por abelha.

A proporção de pacientes com antecedente de rinite e asma (30%) atópicos foi um pouco superior à registrada em estudos (12), e foram observados níveis de IgE total significativamente maiores em pacientes que tiveram anafilaxia por formiga, mas não houve associação com a gravidade da reação como observado em alguns trabalhos¹²⁻¹³.

A mastocitose pode ser um fator predisponente à anafilaxia desencadeada por veneno de himenópteros e, a probabilidade de ser portador de mastocitose na ausência de lesão cutânea pode ser avaliada com base na pontuação ≥ 2 dos critérios REMA, onde se avalia sexo, sintomas e níveis de triptase basal¹⁴. A mediana de nossos pacientes no REMA foi de 2 pontos, o que excluiria mastocitose, porém só um paciente realizou triptase basal fora da crise, com resultado normal. Esse paciente tinha antecedente de anafilaxia alimentar e a medicamento, e outras comorbidades raras como hipoagregação plaquetária, ainda em investigação¹⁴.

Apesar de os cofatores, como exercício físico vigoroso e carga psicológica, serem mais frequentemente associados a reações graves, neste estudo não se evidenciou esta associação. Vale ressaltar que 50% das reações estavam relacionadas com algum cofator, sendo que 30% eram com uso de medicamento, também encontrado por outros autores¹⁵.

O uso de adrenalina foi maior que o relatado em estudos epidemiológicos, ao redor de 47,9%¹⁶. Nos demais casos, pode-se supor que o não uso de adrenalina foi pelo fato dos sintomas clínicos de anafilaxia terem sido confundidos com outras entidades ou considerados como mais leves, ou os pacientes já estarem em recuperação espontânea, dispensando sua aplicação¹⁶.

Não foram registrados casos de anafilaxia por vespa, provavelmente por ser área urbana, porém uma paciente tinha antecedente de anafilaxia por vespa.

Acidentes com himenópteros não podem ser totalmente evitados, apesar das recomendações de prevenção serem adequadas, e a imunoterapia alérgeno-específica ser a intervenção mais recomendada e eficaz segundo os estudos¹⁷⁻¹⁹.

A literatura mostra que apicultores apresentam alta frequência de acidentes por himenóptero e baixa prevalência de anafilaxia (2%), mas esta população não é o perfil habitual de pacientes atendidos pelo hospital onde se realizou este estudo e isto pode ter gerado um viés de seleção⁶.

Também existe a possibilidade de não se ter obtido o número total de pacientes, pois a coleta de atendimentos com CIDs pode não ter abrangido todos os casos de acidente por himenóptero, já que não existe uma nomenclatura correspondente especificamente à anafilaxia por insetos.

Apesar do tamanho da amostra, os resultados deste trabalho contribuem para rea-

lizar estudos futuros e obter dados mais precisos quanto ao nosso país.

CONCLUSÃO

A prevalência de anafilaxia a himenóptero pode variar e depender do perfil epidemiológico da população estudada. Nesse estudo, a proporção de anafilaxia a himenóptero observada foi de 0,16% das reações alérgicas registradas no período de tempo estudado, e foram exclusivamente por abelha e formiga.

REFERÊNCIAS

1. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, Freidhoff L, Szkló M, Valentine MD, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA*. 1989;262(2):240-4.
2. Matysiak J, Matuszewska E, Packi K, Klupczyńska-Gabryszak A. Diagnosis of Hymenoptera Venom Allergy: State of the Art, Challenges, and Perspectives. *Biomedicines*. 2022;10(9):2170-84.
3. Solé D, Rosário Filho NA, Rubini NP. *Compêndio de alergia e imunologia clínica*. São Paulo: Editora dos Editores; 2021.
4. Carvalho AP, Silva CR, Martins CC, Campinhos FL, Lima IP, Spengler MG, et al. Anafilaxia [livro eletrônico]: o que você precisa saber. Recife: Associação Brasileira de alergia e Imunologia; 2021.
5. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014;69(10):1397-404.
6. Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(4):330-7.
7. Nitter-Marszalka M, Cichocka-Jarosz E. Insectst in gallergy in adults: keymessages for clinicians. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(12):929-37.
8. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Caruso B, Perbellini O, Colarossi S, et al. How much specific is the association between hymenoptera venom allergy and mastocytosis? *Allergy*. 2009;64(9):1379-82.
9. Ruëff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(4):284-8.
10. Goldberg A, Confino-Cohen R. Insect sting-inflicted systemic reactions: attitudes of patients with insect venom allergy regarding after-sting behavior and proper administration of epinephrine. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(6):1184-9.
11. Ochfeld EN, Greenberger PA. Stinging insect allergy and venom immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):372-75.
12. Aurich S, Dölle-Bierke S, Francuzik W, Bilo MB, Christoff G, Fernandez-Rivas M, et al. Anaphylaxis in Elderly Patients-Data From the European Anaphylaxis Registry. *Front Immunol*. 2019;10:750.
13. Sturm GJ, Heinemann A, Schuster C, Wiednig M, Groselj-Strele A, Sturm EM, et al. Influence of total IgE levels on the severity of Sting reactions in Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2007;62(8):884-9.
14. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M,

A população pediátrica estudante apresentou maior probabilidade de anafilaxia por formiga e a população adulta por abelha. Encontrou-se grande proporção de pacientes com asma e rinite, mas não houve correlação entre cofatores e intensidade da anafilaxia.

O estudo enfatiza que a disponibilidade dos extratos alergênicos é fundamental para a investigação e tratamento adequados, já que há risco de novos eventos anafiláticos; além do fato dos pacientes não portarem adrenalina auto-injetável.

- Teodosio C, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):275–80.
15. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Corsi A, Antonicelli L. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53(1):4–17.
16. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(2):285–90.
17. Rudders SA, Clark S, Wei W, Camargo Junior CA. Longitudinal study of 954 patients with stinging insect anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(3):199-204.e1.
18. Adams KE, Tracy JM, Golden DB. Anaphylaxis to Stinging Insect Venom. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42(1):161–73.
19. Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera Venom Allergy: How Does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis From Bee and Wasp Stings? *Front Immunol*. 2019;10:1959.

O impacto da pandemia da COVID-19 no rastreamento de hepatocarcinoma em pacientes com cirrose hepática

The impact of the COVID-19 pandemic on hepatocellular carcinoma screening in patients with liver cirrhosis

Annita Cavalcante Farias Leoncio, Rogerio Camargo Pinheiro Alves
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 COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) que ocasionou uma crise global na saúde pública. Outro grande impacto foi no seguimento de portadores de doenças crônicas, como na cirrose hepática e no rastreamento de hepatocarcinoma. **Objetivo:** Analisar o efeito da pandemia da COVID-19 no rastreamento de hepatocarcinoma em pacientes com cirrose hepática que perderam o seguimento durante este período em um hospital terciário, centro de referência em hepatologia. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo, com análise de dados de prontuário dos pacientes, no período de 01 de janeiro de 2019 a 01 de junho de 2020, que, durante o período inicial da pandemia, perderam o seguimento. **Resultados:** Foram selecionados 95 pacientes com predomínio do gênero masculino 54,73%. As principais etiologias da cirrose foram hepatite C em 35,78%, doença alcoólica em 29,47% e hepatite não alcoólica em 16,84%. Dos pacientes analisados, 71,57% realizaram ultrassonografia em um período superior a 6 meses à sua última consulta ambulatorial, 17,89% evoluíram para óbito e 10,5% não realizaram ultrassonografia. Dos achados da ultrassonografia, 8,82% apresentaram nódulo hepático novo sugestivo de hepatocarcinoma, 88,2% tinham laudo sugestivo de hepatopatia crônica, 1,4% apresentavam esteatose hepática grau II e 1,4% possuíam resultado normal. A taxa de mortalidade na amostra foi 17,9%, sendo a principal causa a complicação da cirrose (76,47%). **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que a pandemia por COVID-19 afetou o seguimento dos pacientes em acompanhamento ambulatorial com cirrose hepática, com atraso na realização de exames de rastreamento para hepatocarcinoma. Mais estudos serão necessários para se avaliar a dimensão do atraso do diagnóstico e suas implicações no hepatocarcinoma.

Descritores: Covid-19; cirrose hepática; carcinoma hepatocelular.

ABSTRACT

Introduction COVID-19 is an infectious disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) that has caused a global crisis in public health. Another major impact was in the follow-up of patients with chronic diseases such as liver cirrhosis and in the screening for hepatocellular carcinoma.

Objective: To analyze the effect of the COVID-19 pandemic on the screening of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis who were lost to follow-up during this period in a tertiary hospital, a reference center for hepatology. **Methods:** Retrospective cross-sectional study, with analysis of data from the medical records of patients, from January 1, 2019 to June 1, 2020, who lost follow-up during the initial period of the pandemic. **Results:** 95 patients were selected, with a predominance of males 54.73%. The main etiologies of cirrhosis were hepatitis C infection in 35.78%, alcoholic disease in 29.47% and non-alcoholic hepatitis in 16.84%. Of the patients analyzed, 71.57% underwent ultrasound in a period longer than 6 months from their last outpatient consultation, 17.89% died and 10.5% did not undergo ultrasound. Of the ultrasound findings, 8.82% had a new hepatic nodule suggestive of hepatocellular carcinoma, 88.2% had a report suggestive of chronic liver disease, 1.4% had grade II hepatic steatosis and 1.4% had a normal result. The mortality rate in the sample it was 17.9%, with the main cause being complication of cirrhosis (76.47%). **Conclusion:** The present study showed that the COVID-19 pandemic affected the follow-up of patients in outpatient follow-up with liver cirrhosis, with delay in performing screening tests for hepatocellular carcinoma. More studies will be needed to assess the extent of the delay in diagnosis and its implications for the hepatocellular carcinoma.

Keywords: Covid-19; liver cirrhosis; carcinoma, hepatocellular.

Correspondência:

Annita Cavalcante Farias Leoncio
E-mail: annita_farias@hotmail.com
Data de submissão: 14/01/2022
Data de aceite: 15/11/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Gastroclínica do Hospital do Servidor Público Estadual
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 15º andar - Vila Clementino -
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é a doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), identificado pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, na China. Esse vírus ocasionou uma grande crise global decorrente dos seus efeitos devastadores na saúde pública, econômica e social. O Brasil se tornou local de destaque no cenário mundial devido ao alto número de casos e mortes registrados nesse período. Diante disso, órgãos de saúde pública direcionaram os recursos para o combate à doença, com implementação de políticas de distanciamento social, reestruturação de hospitais voltados ao atendimento desses pacientes e aumento do número de leitos de terapia intensiva¹⁻².

A cirrose hepática é o estágio final do processo de injúria crônica ao fígado, que cursa com inflamação e fibrose hepática. É histologicamente caracterizada pela distorção da arquitetura celular e formação de nódulos de regeneração. Na fase descompensada da doença, podem surgir complicações como hemorragia digestiva varicosa, ascite, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorenal, encefalopatia hepática e hepatocarcinoma (HCC)³.

O HCC, por sua vez, é a quinta causa mais comum de câncer em todo mundo. É um tumor primário do fígado que, na maioria das vezes, desenvolve-se em pacientes cirróticos, principalmente de etiologia por vírus B (HBV), vírus C (HCV), alcoólica e doença hepática gordurosa não alcoólica (NASH). É mais comum em homens com idade entre 55 e 64 anos e geralmente é assintomático nas fases iniciais. O seu prognóstico é mais reservado se descoberto em fases avançadas. O diagnóstico é realizado através da tomografia computadorizada ou ressonância magnética, pode estar associada ao aumento de alfafetoproteína (AFP). Já a biópsia hepática é recomendada para alguns casos duvidosos. Pacientes com diagnóstico

de cirrose hepática são de alto risco para o HCC. O rastreamento é recomendado por meio da ultrassonografia de abdome a cada seis meses com ou sem alfafoproteína⁴⁻⁸.

A terapêutica, por fim, vai depender do tamanho do tumor, da anatomia, do acometimento vascular, da presença ou não de trombose tumoral, do *status performance* do paciente, como também da função hepática. Como opções de tratamento, há a possibilidade de se realizar ressecção cirúrgica, quimioembolização ou radioembolização, e o uso de quimioterapia ou imunoterápicos²⁻³.

No contexto da pandemia da COVID-19 e com o direcionamento dos esforços para o combate ao vírus, houve um prejuízo no seguimento dos pacientes com cirrose hepática, com um impacto negativo no diagnóstico precoce do hepatocarcinoma.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é analisar o efeito da pandemia da COVID-19 no rastreamento de hepatocarcinoma em pacientes com cirrose hepática que perderam o seguimento durante este período em um hospital terciário, centro de referência em hepatologia.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, realizado através da análise de prontuários eletrônicos dos pacientes com diagnóstico de cirrose hepática, atendidos no ambulatório de hepatologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO de São Paulo, no período de 01 de janeiro de 2019 a 01 de junho de 2020 e que, durante o período inicial da pandemia, perderam o seguimento. Após a localização dos pacientes a partir dos prontuários, foi realizado contato telefônico e abordado se, nesse período de isolamento social, foi realizado USG de

abdome e, em caso negativo, orientada a realização de ultrassonografia de abdome superior com o rastreamento de nódulos hepáticos em um serviço de radiologia com experiência. Foram analisados os dados demográficos relativos à idade e ao gênero, etiologia da cirrose hepática, a classificação de Child-Pugh, a taxa de mortalidade, as causas de óbito e, quando presente, o tamanho dos nódulos hepáticos. O banco de dados foi construído em planilha na plataforma Google Sheets e a coleta realizada no período de 17 de maio a 30 de outubro de 2021.

Foram considerados como critérios de inclusão: pacientes com cirrose hepática em seguimento ambulatorial que deixaram de comparecer às consultas de retorno no período analisado. Foram excluídos os pacientes cujos prontuários possuíam informações incompletas e/ou aqueles com quem não foi possível contato telefônico e aqueles que já tinham previamente o diagnóstico de HCC (seja curado ou em seguimento).

RESULTADOS

A amostra inicial consistia em 141 pacientes, dos quais foram excluídos 46 indivíduos por dificuldade em se obter informações, seja através do prontuário ou por contato telefônico. Dos 95 pacientes elegíveis, 50 (54,73%) eram homens e 43 (45,26%) mulheres. A idade variou de 39 a 90 anos, sendo a média de 67 anos. A etiologia da cirrose foi principalmente por infecção por HCV em 34 pacientes (35,78%), doença alcoólica em 28 (29,47%), NASH em 16 (16,84%) e hepatite autoimune em 9 (9,47%). Outras causas são descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Etiologia da cirrose hepática

Etiologias	N (%)
Hepatite C	34 (35,78)
Doença Hepática Alcoólica	28 (29,47)
Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	16 (16,84)
Hepatite Autoimune	9 (9,47)
Criptogênica	4 (4,2)
Colangite Esclerosante Primária	1 (1,05)
Hepatite B	1 (1,05)
Doença de Wilson	1 (1,05)
Síndrome de Sobreposição	1 (1,05)

Do total de pacientes analisados, 68 (71,57%) realizaram USG em um período superior a 6 meses à sua última consulta ambulatorial, 17 (17,89%) foram a óbito e 10 (10,5%) não realizaram USG. Dos pacientes que realizaram exame de imagem, 6 (8,82%) apresentaram nódulo hepático novo sugestivo de HCC, 60 (88,2%) tinham laudo sugestivo de hepatopatia crônica, 1 (1,4%) apresentava esteatose hepática grau II e 1 (1,4%) possuía resultado normal.

Dentre os que tiveram detectada a presença de nódulo hepático, 3 (50%) tinham etiologia alcoólica, 2 (33,33%) por HCV e 1 (16,6%) secundário a NASH, predominantemente em homens (66,6%) com idade entre 54 a 73. O tamanho do nódulo variou de 1 a 5 cm² e a média foi 3 cm².

A taxa de mortalidade na amostra analisada foi 17,9%. A principal causa foi por complicação da cirrose em 13 pacientes (76,47%). Outras causas foram: COVID-19 em 3 (17,6%) e pneumonia em 1 (5,8%).

DISCUSSÃO

O hepatocarcinoma é o tumor primário do fígado mais frequente e geralmente se desenvolve no portador de cirrose hepática, com comportamento agressivo e prognóstico reservado, quando descoberto em estágios mais avançados. O rastreamento de hepatocarcinoma tem sido progressivamente recomendado e adotado através da USG de abdome a cada seis meses, devido à periodicidade da sua duplicação tumoral, com o objetivo de um diagnóstico precoce e possibilidade de tratamento curativo⁹⁻¹¹.

No presente estudo, a maioria dos pacientes acompanhados, foram classificados como Child-Pugh A. Estavam, portanto, em uma fase compensada da doença. O surgimento de nódulos hepáticos ocorreu principalmente nos pacientes do gênero masculino com cirrose hepática por etiologia alcoólica, seguido por uma menor proporção de etiologia viral. De maneira similar, Fernandes et al.¹² também evidenciaram menor prevalência de hepatocarcinoma associado a HBV ou HCV (cerca de 8%), ao analisarem dados nacionais do DATASUS, em contraste com a literatura do resto do mundo. Nesta análise, cerca de 86,5% dos pacientes tinham diagnóstico de HCC sem hepatopatia prévia¹²⁻¹³.

Em relação à mortalidade na população estudada, houve predominância de óbitos relacionados a eventos da fase descompensada da cirrose hepática, apesar da maioria dos pacientes ser previamente classificada como Child-Pugh A, ressaltando-se a progressão da doença de base nesse período pandêmico abordado. Já a mortalidade por COVID-19 nestes indivíduos foi de 17,6%. Em um estudo italiano que incluiu 50 pacientes com cirrose hepática e infecção por SARS-CoV-2, foi observada uma alta mortalidade em 30 dias de 34%¹¹. Marjot et al.¹⁴ em uma coorte multicêntrica com pacientes com cirrose acometidos por COVID-19, a mortalidade foi de 32% nos cirróticos em comparação a 8%

nos não cirróticos. Notou-se ainda aumento da mortalidade de acordo com a classificação de Child-Pugh (A [19%], B [35%], C [51%]) e a principal causa de morte nessa população foi por insuficiência respiratória (71%)^{11, 14-15}.

Muñoz-Martínez et al.¹⁶ em um projeto multicêntrico, internacional e observacional (CERO-19) que avaliou o impacto da pandemia da COVID-19 na prática clínica e na pesquisa do câncer de fígado e colangiocarcinoma intra-hepático (HCC), em sua primeira fase, constatou que 88% dos centros modificaram sua prática clínica e que houve uma redução de 48% de médicos dedicados ao tratamento de pacientes com câncer de fígado na "primeira onda". Observou-se nestes centros que 80,9% modificaram seu programa de rastreamento, 73,5% alteraram o seguimento por imagem em pacientes com câncer de fígado após o tratamento, 63,2% remarcaram tratamentos cirúrgicos e 52,9% alteraram terapias loco-regionais. Essas mudanças podem ter afetado significativamente o prognóstico desses pacientes e as políticas de saúde pública¹⁶⁻¹⁷.

A pandemia por COVID-19 gerou um impacto significativo em todos os aspectos da saúde pública, com consequências a longo prazo no diagnóstico e tratamento das doenças crônicas. A manutenção dos esforços para seguimento e a implementação de estratégias para rastreamento do HCC nestes pacientes é de suma importância para a cura e o controle da doença, a despeito das dificuldades impostas pela pandemia.

Este estudo apresenta algumas limitações relacionadas ao seu caráter retrospectivo e ao número reduzido de indivíduos analisados. Mais estudos são necessários para avaliar a repercussão trazida pelo atraso do diagnóstico e tratamento do HCC na era da COVID-19.

CONCLUSÃO

A pandemia por coronavírus contribuiu para a perda de seguimento dos pacientes

em acompanhamento ambulatorial com cirrose hepática, postergando a realização de exames essenciais para o rastreamento de hepatocarcinoma nesta população. Mais

estudos serão necessários para se avaliar a dimensão do atraso do diagnóstico e suas implicações no tratamento do hepatocarcinoma na era da coronavírus.

REFERÊNCIAS

1. Inchingolo R, Acquafredda F, Tedeschi M, Laera L, Surico G, Surgo A, et al. Worldwide management of hepatocellular carcinoma during the COVID-19 pandemic. *World J Gastroenterol.* 2021;27(25):3780-89.
2. Chagas AL, Fonseca LG, Coelho FF, Saud LR, Abdala E, Andraus W, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma during the COVID-19 Pandemic - São Paulo Clínicas Liver Cancer Group Multidisciplinary Consensus Statement. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75:e2192.
3. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017;65(1):310-35.
4. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.*
5. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1450-62.
6. Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment. *Cells.* 2020;9(6):1370.
7. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2019;156(2):477-91.
8. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology.* 2019;157(1):54-64.
9. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-50.
10. Craig AJ, von Felden J, Garcia-Lezana T, Sarcognato S, Villanueva A. Tumorevolution in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(3):139-152.
11. Harris PS, Hansen RM, Gray ME, Massoud OI, McGuire BM, Shoreibah MG. Hepatocellular carcinoma surveillance: an evidence-based approach. *World J Gastroenterol.* 2019;25(13):1550-59.
12. Fernandes GDS, Campos D, Ballalai A, Palhares RR, Silva MR, Palhares DM, et al. Epidemiological and Clinical Patterns of Newly Diagnosed Hepatocellular Carcinoma in Brazil: the Need for Liver Disease Screening Programs Based on Real-World Data. *J Gastrointest Cancer.* 2020;52(3):952-58.
13. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Poggio PD, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol.* 2020;73(5):1063-71.
14. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol.* 2021;74(3):567-77.
15. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Atualização das recomendações da SBH sobre a covid-19 na cirrose e no transplante de fígado - vacinação contra o sars-cov-2; 2021.
16. Muñoz-Martínez S, Sapena V, Forner A, Nault JC, Sapisochin G, Rimassa L, et al. Assessing the impact of COVID-19 on liver cancer management (CERO-19). *JHEP Rep.* 2021;3(3):100260.
17. Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, Zheng MH, Ji D, Abd-Elsalam S, et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatol Int.* 2020;14(5):690-700.

Avaliação do conhecimento oftalmológico em um programa de residência médica com provas em uma plataforma

Assessment of ophthalmological knowledge in a medical residency program with tests on a platform

João Pedro Martins e Silva, Eric Pinheiro de Andrade
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: O ensino médico é um desafio enfrentado na supervisão dos Programas de Residência Médica. Atualmente, o papel e a relevância do aprendizado a distância, integrado com o ensino prático, têm levantado grandes discussões no meio acadêmico, por se tratar de uma metodologia para o acompanhamento individual dos residentes e uma combinação relevante em um período de treinamento intensivo. **Objetivo:** Analisar a retenção do conhecimento oftalmológico de um grupo de residentes, durante os três anos do Programa de Residência Médica em Oftalmologia, com provas em uma plataforma de ensino. **Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, transversal e comparativo para a análise das notas, de sete residentes do Programa de Residência Médica em Oftalmologia do HSPE-Iamspe que entraram no programa no ano de 2020 e terminaram no ano de 2023. Foram aplicadas provas mensais, no formato de educação médica a distância, com questões oriundas de um banco de dados e comparada a média final da Prova Nacional de Oftalmologia, do Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Para as análises dos resultados foram empregadas análises de variância como média, mediana e desvio padrão, além dos testes de correlação de Pearson e Spearman. **Resultados:** A avaliação anual da retenção do conhecimento mostrou uma correlação positiva bem fraca no primeiro e segundo anos ($r=0,15$ e $0,08$, respectivamente), e negativa bem fraca ($r=-0,01$) no terceiro ano. Entre o primeiro ano de residência e o segundo, a retenção do conhecimento evidenciou uma correlação positiva moderada ($r=0,41$), bem como durante os três anos do programa ($r=0,46$). Ao analisar cada aluno separadamente, os residentes 1, 2, 3, 4 e 6 obtiveram uma correlação positiva moderada na retenção do conhecimento ($r=0,62$, $0,58$, $0,69$, $0,60$ e $0,58$, respectivamente), enquanto o residente 5 apresentou uma correlação positiva fraca ($r=0,27$) e o residente 7 positiva forte ($r=0,71$). Não houve diferença estatística entre as médias individuais de cada aluno com sua nota final na Prova Nacional de Oftalmologia do Conselho Brasileiro de Oftalmologia ($p=0,111$). **Discussão:** A literatura evidencia que a utilização de simulados periódicos mensais *online* como parte do processo de formação é uma ferramenta valiosa que permite diferenciar o conhecimento dos residentes em diferentes anos de residência médica. A detecção precoce dos distúrbios de aprendizagem permite os supervisores e preceptores dos programas de residência adotar medidas proativas para abordar desafios individuais de aprendizado, com a inclusão de apoio educacional personalizado, orientação adicional e adaptação do currículo de acordo com as necessidades identificadas de cada residente. **Conclusão:** Este estudo mostrou a eficácia da avaliação e do desenvolvimento dos residentes, além da detecção precoce de distúrbios no aprendizado, com a aplicação de provas por uma plataforma.

Descritores: Educação médica; internato e residência; oftalmologia; educação a distância.

ABSTRACT

Introduction: Medical education is a challenge faced in the supervision of Medical Residency Programs. Currently, the role and relevance of distance learning, integrated with practical teaching, have raised major discussions in academia, as it is a methodology for individual monitoring of residents and a relevant combination in a period of intensive training. **Objective:** To analyze the retention of ophthalmological knowledge of a group of residents, during the three years of the Medical Residency Program in Ophthalmology, with tests on a teaching platform. **Methods:** Descriptive, retrospective, cross-sectional and comparative study to analyze the grades of seven residents of the Medical Residency Program in Ophthalmology at HSPE-Iamspe who entered the program in 2020 and finished in 2023. Monthly tests were administered, in the format of distance medical education, with questions originating from a database and compared to the final average of the National Ophthalmology Test, from the Brazilian Council of Ophthalmology. To analyze the results, analyzes of variance such as mean, median and standard deviation were used, in addition to the Pearson and Spearman correlation tests. **Results:** The annual assessment of knowledge retention showed a very weak positive correlation in the first and second years ($r=0.15$ and 0.08 , respectively), and a very weak negative correlation ($r=-0.01$) in the third year. Between the first year of residency and the second, knowledge retention showed a moderate positive correlation ($r=0.41$), as well as during the three years of the program ($r=0.46$). When analyzing each student separately, medical residents 1, 2, 3, 4 and 6 obtained a moderate positive correlation in knowledge retention ($r=0.62$, 0.58 , 0.69 , 0.60 and 0.58 , respectively), while #5 showed a weak positive correlation ($r=0.27$) and #7 had a strong positive correlation ($r=0.71$). There was no statistical difference between the individual averages of each student and their final grade in the National Ophthalmology Test of the Brazilian Council of Ophthalmology ($p=0.111$). **Discussion:** The literature shows that the use of monthly simulated online monthly sessions as part of the training process is a valuable tool that allows the knowledge of residents to be differentiated in different years of medical residency. Early detection of learning disabilities allows residency program supervisors and preceptors to take proactive steps to address individual learning challenges, including personalized educational support, additional guidance, and adaptation of the curriculum according to each resident's identified needs. **Conclusion:** This study showed the effectiveness of the assessment and development of residents, in addition to the early detection of learning disorders, with the application of tests through a platform.

Keywords: Medical education; internship and residency; ophthalmology; distance education.

Correspondência:

João Pedro Martins e Silva
E-mail: joaopm95@gmail.com
Data de submissão: 16/11/2023
Data de aceite: 26/11/2023

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

O ensino da medicina durante a residência médica (RM) é uma importante e desafiadora fase na vida de todo profissional. O aprendizado durante a RM desempenha um papel fundamental na formação médica e tem um impacto significativo tanto para os profissionais de saúde quanto para a sociedade em geral¹⁻³.

A ênfase na formação dos médicos residentes na atualidade tem levantado a discussão sobre o papel e a relevância do aprendizado médico a distância².

A integração do aprendizado prático com o aprendizado médico à distância é uma abordagem que busca combinar os benefícios do contato direto com pacientes e a experiência prática, com os recursos e oportunidades oferecidas pelo ensino remoto. Essa combinação pode ser especialmente relevante na RM, que é um período de treinamento intensivo para médicos em formação².

A Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM) determina que o ensino dos diversos Programas de Residência Médica deve seguir uma Matriz de Competência já elaborada por todas as Sociedades/Conselhos de especialidades e publicadas no Diário Oficial da União⁴.

Contudo, cada programa deve adotar metodologias para seu seguimento e detecção precoce de desvios de aprendizados individuais⁵.

Assim sendo, trata-se de metodologia que poderá ser referência para estudos futuros, e um grande passo para o acompanhamento individual dos residentes⁵.

Este estudo objetiva avaliar a evolução da retenção do conhecimento por um grupo de médicos residentes durante os três anos do Programa de RM do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe (HSPE-Iamspe) e comparar com a nota da Prova Nacional de Oftalmologia aplicada pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO) para a obtenção do Título de Especialista em Oftal-

mologia credenciado pelo CBO e Associação Médica Brasileira (AMB), assim, poderá analisar o impacto da aplicação de simulados periódicos mensais em uma plataforma de ensino.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo, transversal e comparativo para a análise das notas, de sete residentes do Programa de RM em Oftalmologia do HSPE-Iamspe que entraram no programa no ano de 2020 e terminaram no ano de 2023, notas essas obtidas durante a RM em uma prova mensal, remota, e a nota da Prova Nacional de Oftalmologia do CBO.

O estudo foi conduzido em conformidade com as resoluções nacionais e internacionais, como descritas nos seguintes documentos: *ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice* (1996); Resoluções 257/97 e 466/12 do CNS/MS.

Antes de qualquer procedimento, foi obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de todos os participantes.

O critério de inclusão foi ser médico residente do Programa de Residência Médica em Oftalmologia do Iamspe com início em 2020 e término em 2023.

Para as análises dos resultados foram empregadas análises de variância como média, mediana e desvio padrão, além dos testes de correlação de Pearson e Spearman.

RESULTADOS

Participaram do estudo sete residentes do Programa de RM em Oftalmologia do HSPE-Iamspe que entraram no programa no ano de 2020 e terminaram no ano de 2023. Foi avaliada a evolução da retenção do conhecimento do grupo de médicos residentes durante os três anos do programa de Residência Médica do HSPE-Iamspe por meio de avaliações *online*, conforme demonstrado na tabela 1, a seguir.

Tabela 1 – Notas de cada residente durante os três anos de residência médica

Avaliação/ Residente	1	2	3	4	5	6	7	MÉDIA	DP
jul/20	5,20	5,70	5,70	5,20	7,00	5,20	6,20	5,70	0,70
ago/20	9,00	6,90	9,10	8,60	4,80	6,60	8,30	7,60	1,60
set/20	5,60	5,60	5,10	5,10	4,80	5,00	6,30	5,40	0,50
out/20	6,70	6,70	6,60	5,70	5,40	5,70	7,00	6,30	0,60
nov/20	6,40	7,90	6,30	5,50	4,40	4,80	6,90	6,00	1,20
dez/20	6,10	5,70	6,80	5,50	5,70	6,30	7,10	6,20	0,60
jan/21	7,20	5,30	6,40	6,00	5,90	5,40	6,60	6,10	0,70
fev/21	8,50	8,10	8,10	7,00	6,30	7,50	7,50	7,60	0,70
mar/21	7,30	7,90	8,60	5,60	4,40	6,00	6,70	6,60	1,40
mai/21	8,70	8,50	9,40	7,60	6,70	8,20	8,20	8,20	0,90
jun/21	7,10	7,90	9,00	7,70	4,40	7,10	7,70	7,30	1,40
ago/21	7,00	7,90	8,30	6,80	4,20	5,70	7,40	6,80	1,40
set/21	8,80	8,10	9,10	7,40	5,40	7,80	8,50	7,90	1,20
out/21	8,40	7,40	9,80	8,80	6,70	8,50	9,60	8,50	1,10
dez/21	7,90	7,40	8,70	6,10	5,60	7,30	7,20	7,20	1,00
fev/22	8,10	7,80	8,70	7,10	5,00	7,10	8,30	7,40	1,20
mar/22	8,60	8,60	9,20	7,50	6,70	6,50	8,70	8,00	1,10
abr/22	8,10	7,50	9,10	8,20	6,50	7,00	8,60	7,90	0,90
mai/22	7,80	8,20	8,80	7,20	6,50	6,60	8,00	7,60	0,90
jun/22	8,20	7,40	9,40	7,70	5,90	6,90	8,50	7,70	1,10
ago/22	9,30	7,90	8,70	8,50	5,80	8,20	9,00	8,20	1,20
MÉDIA	7,60	7,40	8,10	6,90	5,60	6,60	7,70		
DP	1,14	1,00	1,38	1,18	0,89	1,08	0,94		

DP: Desvio padrão.

Após cada ano de residência foram calculadas as médias e desvios padrão de cada aluno e do grupo (Tabelas 2, 3 e 4).

Tabela 2 – Desempenho dos residentes no primeiro ano do programa.

Residentes	R1 (8 meses de provas)			
	Média	DP	Média Geral	DP Geral
1	6,8	1,34	6,4	1,14
2	6,5	1,09		
3	6,8	1,28		
4	6,1	1,18		
5	5,5	0,87		
6	5,8	0,92		
7	7,0	0,68		

DP: Desvio padrão.

Tabela 3 – Desempenho dos residentes no segundo ano do programa.

Residentes	R1 (8 meses de provas)			
	Média	DP	Média Geral	DP Geral
1	7,9	0,71	7,5	1,30
2	7,9	0,36		
3	9,0	0,48		
4	7,1	0,99		
5	5,3	1,00		
6	7,2	0,98		
7	8,0	0,90		

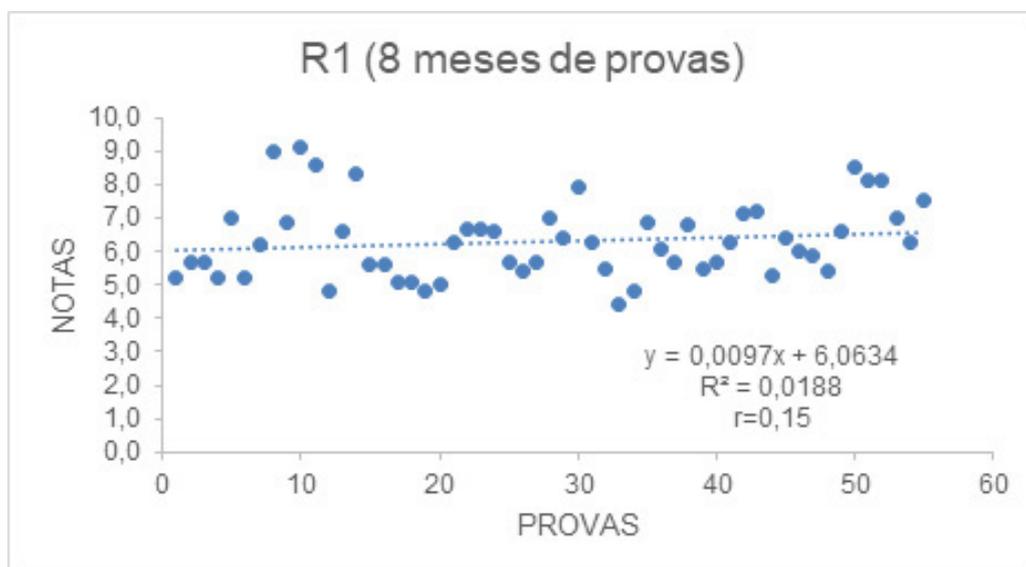
DP: Desvio padrão.

Tabela 4 – Desempenho dos residentes no terceiro ano do programa.

Residentes	R1 (8 meses de provas)			
	Média	DP	Média Geral	DP Geral
1	8,4	0,58	7,9	0,99
2	7,9	0,50		
3	9,0	0,29		
4	7,8	0,53		
5	6,3	0,40		
6	7,0	0,68		
7	8,6	0,36		

DP: Desvio padrão.

Para avaliar a progressão anual da retenção do conhecimento, foram realizados os testes de correlação de Pearson e Spearman para o primeiro ano de residência, correlação positiva bem fraca ($r=0,15$), segundo ano de residência, correlação positiva bem fraca ($r=0,08$) e terceiro ano de residência, correlação negativa bem fraca ($r=-0,01$) – gráficos 1, 2 e 3.

**Gráfico 1** – Correlação da evolução das notas no primeiro ano de residência.

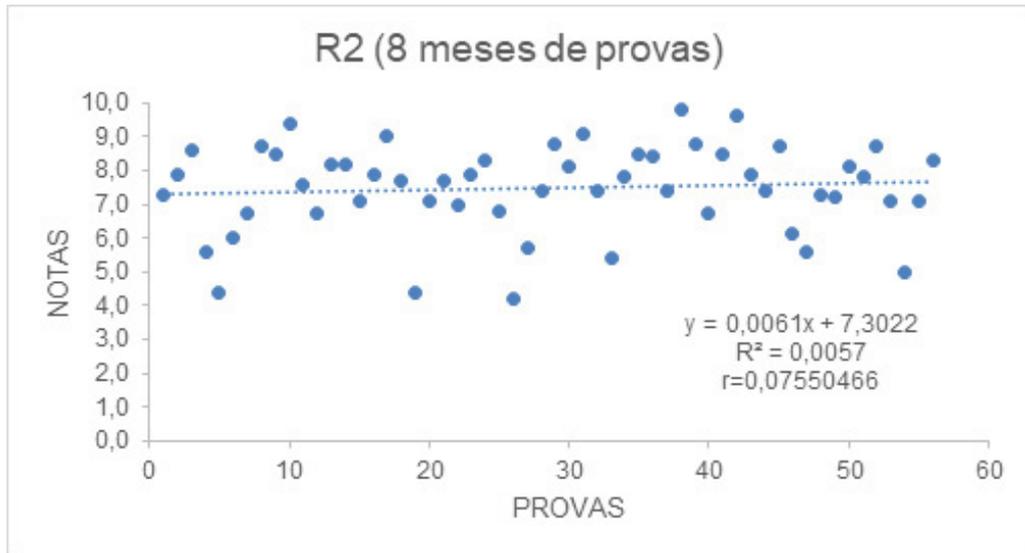


Gráfico 2 – Correlação da evolução das notas no segundo ano de residência.

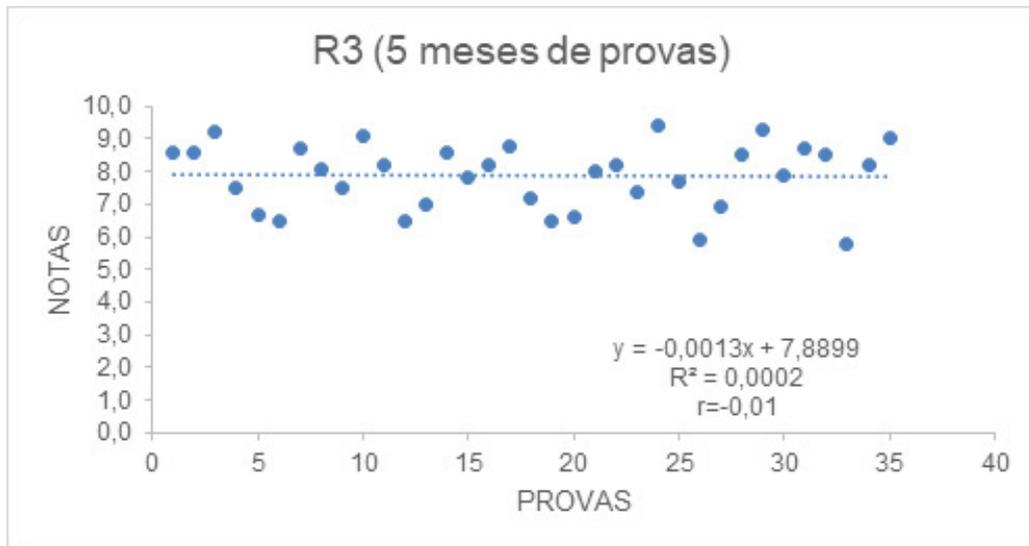


Gráfico 3 – Correlação da evolução das notas no terceiro ano de residência.

Também foi realizada avaliação para determinação da evolução da retenção do conhecimento entre o primeiro e o segundo ano de residência, correlação positiva moderada ($r=0,41$), e entre os três anos do programa, correlação positiva moderada ($r=0,46$) – gráficos 4 e 5.

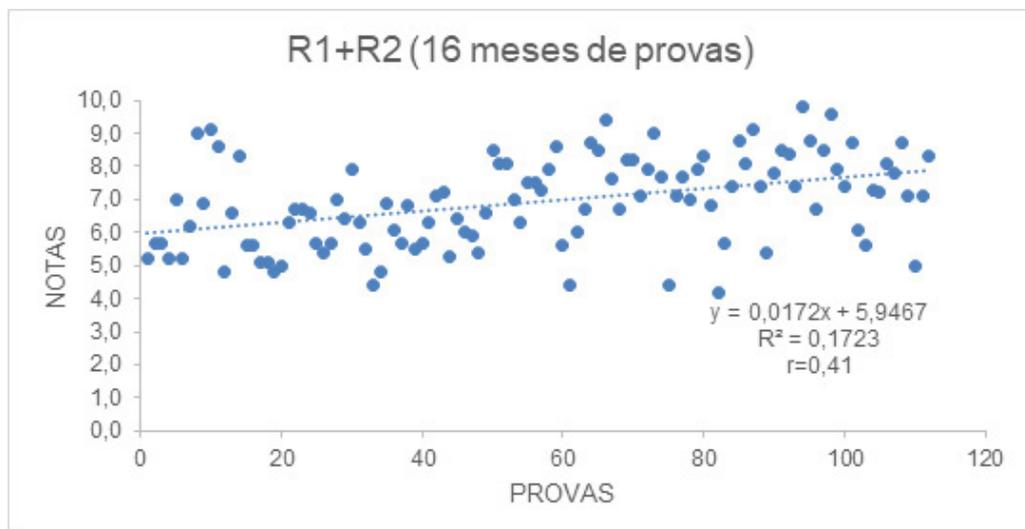


Gráfico 4 – Correlação da evolução das notas no primeiro e segundo ano de residência.

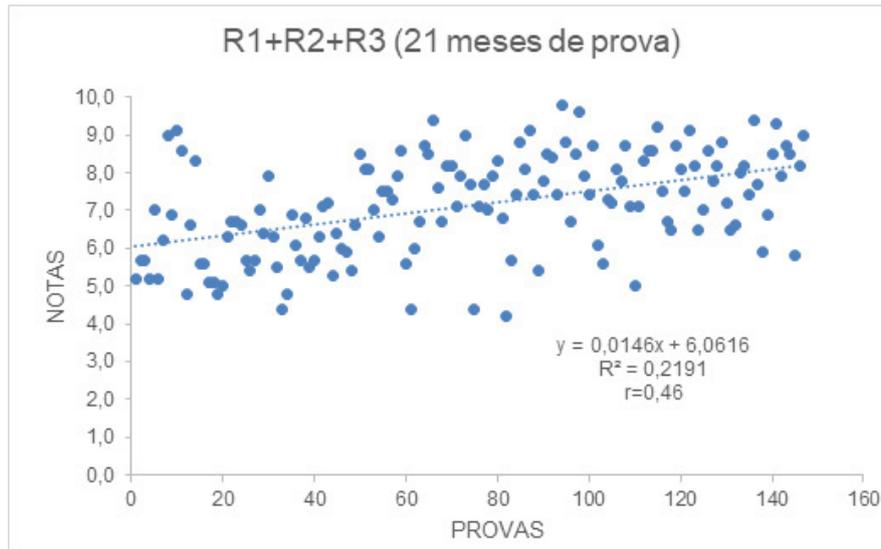


Gráfico 5 – Correlação da evolução das notas nos três anos de residência.

Para cada aluno foi realizada avaliação para determinação da evolução da retenção do conhecimento nos três anos de residência (aluno 1: correlação positiva moderada ($r=0,62$), aluno 2: correlação positiva moderada ($r=0,58$), aluno 3: correlação positiva moderada ($r=0,69$), aluno 4: correlação positiva moderada ($r=0,60$), aluno 5: correlação positiva fraca ($r=0,27$), aluno 6: correlação positiva moderada ($r=0,58$), aluno 7: correlação positiva forte ($r=0,71$)) – gráficos 6 a 12.

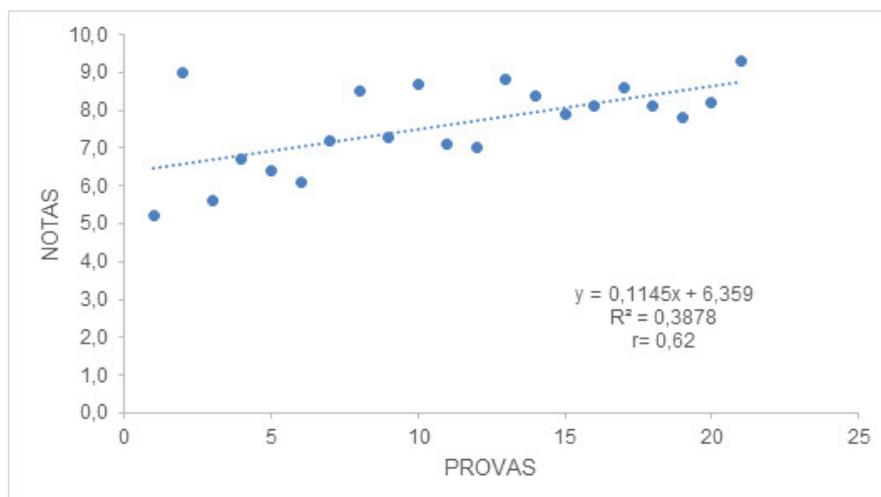


Gráfico 6 – Correlação da evolução das notas do aluno 1 nos três anos de residência.

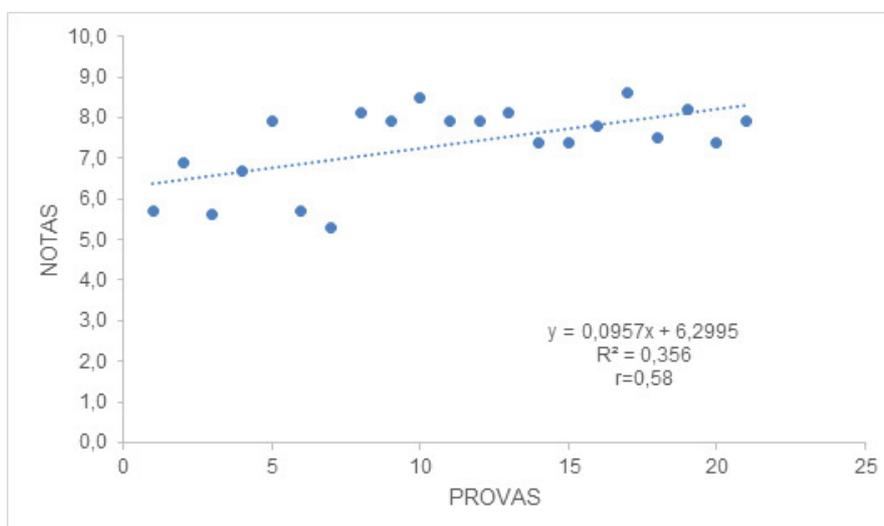


Gráfico 7 – Correlação da evolução das notas do aluno 2 nos três anos de residência.

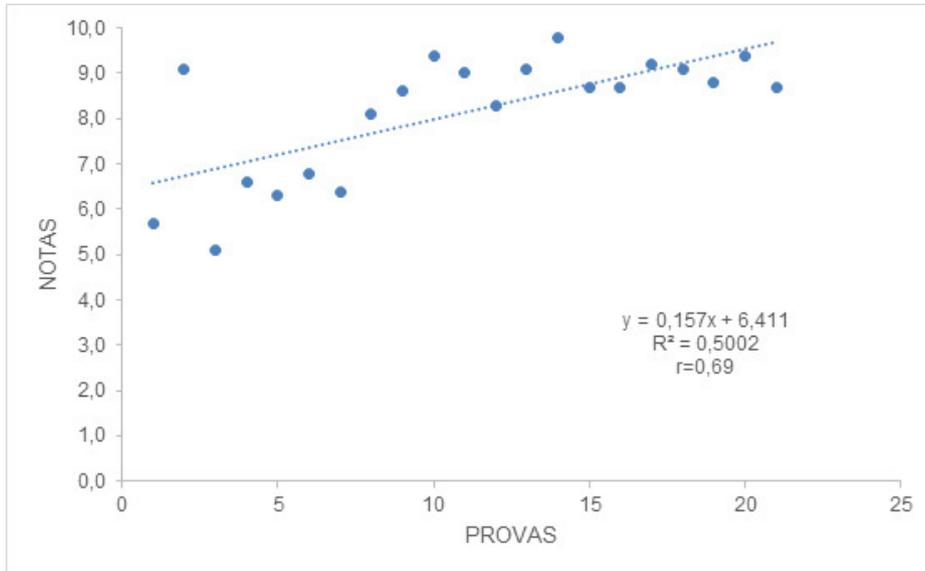


Gráfico 8 – Correlação da evolução das notas do aluno 3 nos três anos de residência.

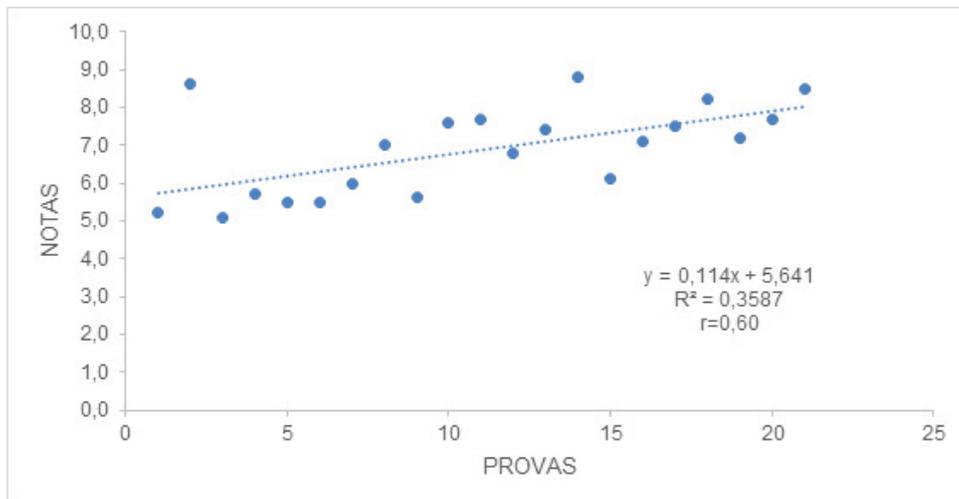


Gráfico 9 – Correlação da evolução das notas do aluno 4 nos três anos de residência.

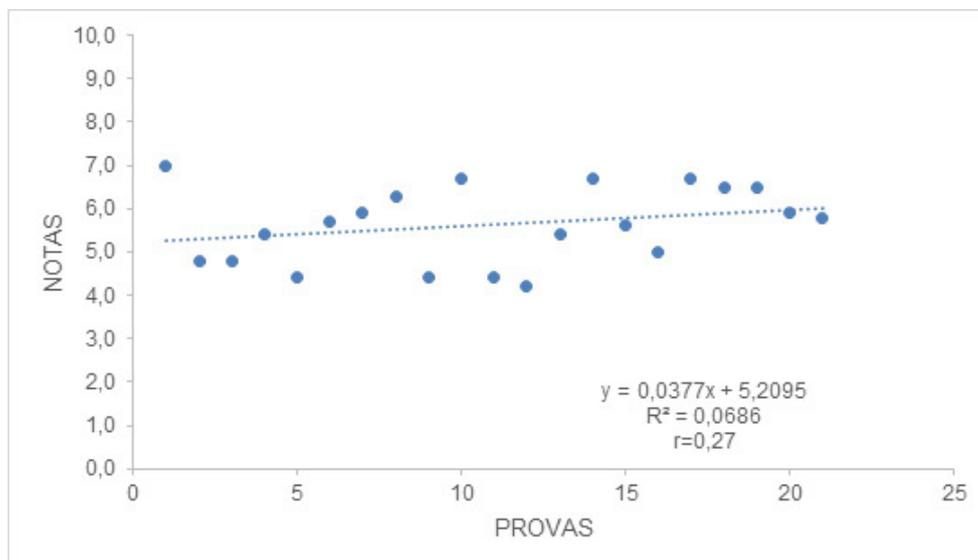


Gráfico 10 – Correlação da evolução das notas do aluno 5 nos três anos de residência.

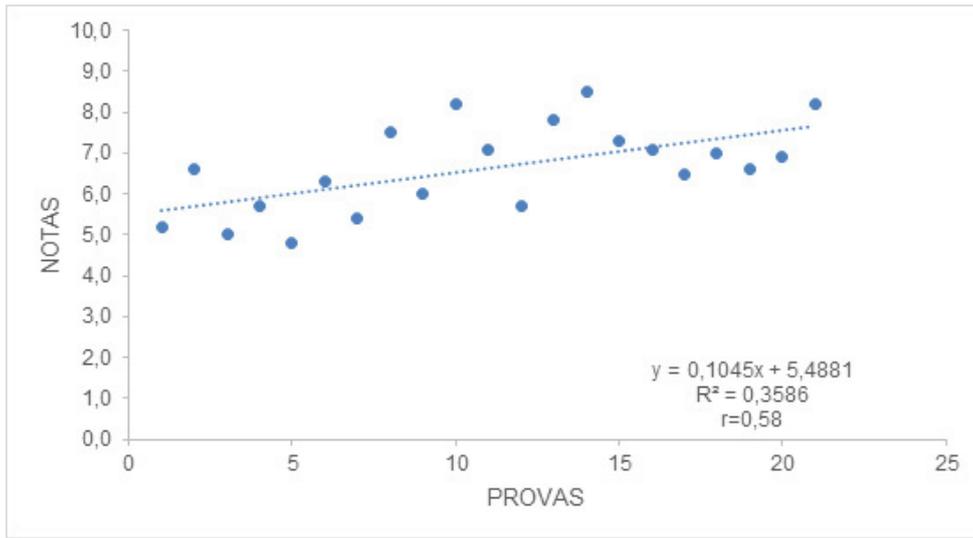


Gráfico 11 – Correlação da evolução das notas do aluno 6 nos três anos de residência.

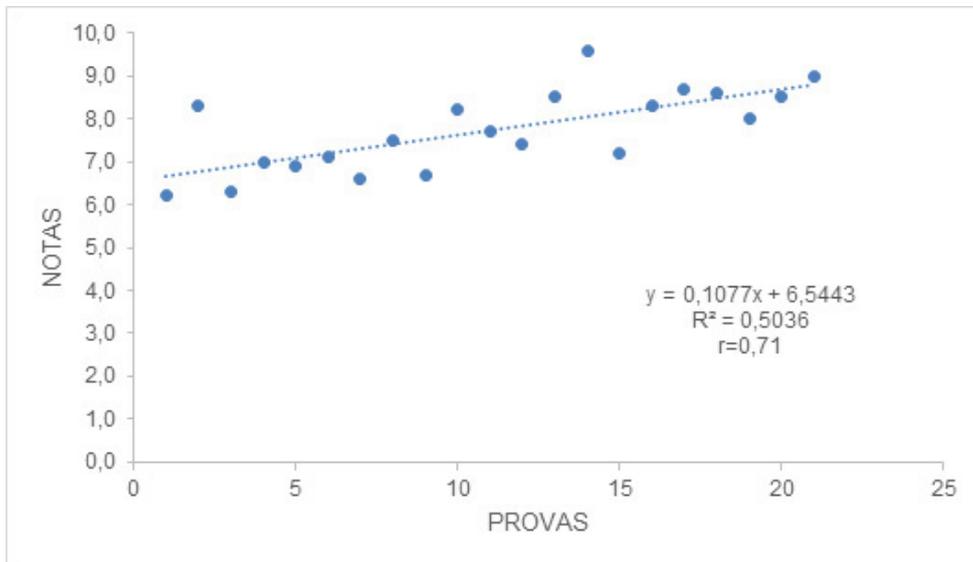


Gráfico 12 – Correlação da evolução das notas do aluno 7 nos três anos de residência.

Não houve diferença estatística entre a média individual de cada aluno, ao término do período de RM, com a nota da Prova Nacional de Oftalmologia aplicada pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia (p=0,111) – tabela 5.

Tabela 5 - Desempenho dos residentes durante o programa de residência médica e a nota obtida na Prova Nacional de Oftalmologia do Conselho Brasileiro de Oftalmologia.

Residentes	TOTAL (meses de provas)				PNO (CBO)		p
	Média	DP	Média Geral	DP Geral	Nota	Média	
1	7,6	1,14	7,1	1,33	8,59	7,59	0,111
2	7,4	1			6,10		
3	8,1	1,38			8,13		
4	6,9	1,18			7,45		
5	5,6	0,89			6,39		
6	6,6	1,08			8,17		
7	7,7	0,94			8,35		

DP: Desvio padrão.

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a evolução da retenção de conhecimento em um grupo de médicos residentes ao longo dos três anos do programa de RM do HSPE-Iamspe.

A literatura evidencia que a utilização de simulados periódicos mensais *online* como parte do processo de formação é uma ferramenta valiosa que permite diferenciar o conhecimento dos residentes em diferentes anos de RM⁵.

Seguindo os princípios do teste de progresso^{3,5-6}, os resultados destacam um aumento consistente no conhecimento dos residentes ao longo do tempo. Além de acompanhar o crescimento do conhecimento, a análise detalhada das notas mensais, bem como a média final, revelou a capacidade dos simulados de identificar distúrbios latentes no aprendizado. Evidencia-se isto pelo pareamento não significativo das médias finais dos alunos e suas respectivas notas na Prova Nacional de Oftalmologia do Conselho Brasileiro de Oftalmologia^{3,5-6}.

Outro ponto interessante é a detecção precoce dos distúrbios de aprendizagem, uma vez que permite aos supervisores e preceptores do programa de residência adotar medidas proativas para abordar desafios individuais de aprendizado, com a inclusão de apoio educacional personalizado, orientação adicional e adaptação do currículo de acordo com as necessidades identificadas de cada residente⁶⁻⁷.

O *feedback* obtido a partir das análises das notas mensais serve como base para aprimorar o conteúdo dos simulados, ajustar a abordagem pedagógica e otimizar a estrutura geral do programa. Essas melhorias beneficiarão as futuras turmas de residentes¹⁻⁶.

A integração de tecnologias inovadoras na formação médica não apenas fortalece o conhecimento dos residentes, mas também permite uma abordagem mais adaptável e responsiva, com a criação de um ambiente de formação dinâmico capaz de identificar, abordar e superar desafios de aprendizado de maneira mais eficaz^{5,7}.

Essa abordagem técnica fomenta a avaliação contínua, preparação para exames de certificação e padronização do ensino, proporciona *feedback* personalizado e contribui para a formação médica qualificada. A flexibilidade das plataformas *online* e o acompanhamento sistemático do progresso dos residentes geram um ambiente de aprendizado dinâmico e focado na melhoria constante⁵⁻⁷.

A integração de tecnologias inovadoras desempenha um papel fundamental na criação de um ambiente de formação acadêmica dinâmica e adaptável, preparando os residentes para se destacarem na oftalmologia e em outras áreas da medicina^{3,7-9}.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou uma correlação positiva entre as notas obtidas nos três anos letivos e a nota final da Prova Nacional de Oftalmologia do Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Mostrou ainda eficácia na avaliação e desenvolvimento dos residentes e a detecção precoce de distúrbios no aprendizado.

Essa abordagem técnica fomenta a avaliação contínua, preparação para exames de certificação e padronização do ensino, proporciona *feedback* personalizado e contribui para a formação médica qualificada. A flexibilidade das plataformas *online* e o acompanhamento sistemático do progresso dos residentes geram um ambiente de aprendizado dinâmico, com foco na melhoria constante.

REFERÊNCIAS

1. Iyeyasu JN, Cecilio-Fernandes D, Carvalho KM. Satisfação dos residentes de oftalmologia com testes de progresso online. Rev Bras Oftalmol. 2023;82: e0039.
2. Snekalatha s, Marzuk SM, Meshram SA, Maheswari KU, Sugapriya G, Sivasharan K. Medical students' perception of the reliability,

- usefulness and feasibility of unproctored online formative assessment tests. *Adv Physiol Educ.* 2021;45(1):84-88.
3. Verhoeven BH, Snellen-Balendong HA, Hay IT, Boon JM, van der Linde MJ, Blitz-Lindeque JJ. The versatility of progress testing assessed in a international context: a start for benchmarking global standardization? *Med Teach.* 2005;27(6):514-20.
4. Brasil. Ministério da Educação. Secretaria de Educação Superior. Resolução CNRM nº 60, de 20 de Dezembro de 2021. Aprova a matriz de competências para o Programa de Residência Médica em Oftalmologia no Brasil. *Diário Oficial da União, Brasília (DF); 2021 Dez 21; Edição: 239; Seção 1:705.*
5. Cecilio-Fernandes D, Bicudo AM, Hamamoto Filho PT. Progress testing as a pattern of excellence for the assessment of medical students' knowledge: concepts, history, and perspective. *Medicina.* 2021;54(1):e-173770.
6. Collares CF, Cecilio-Fernandes D. When I say ... computerized adaptive testing. *Med Educ.* 2019;53(2):115-16.
7. Cecilio-Fernandes D, Aalders WS, Vries J, Tio RA. The impact of massed and spaced-out curriculum in oncology knowledge acquisition. *Cancer Educ.* 2018;33(4):922-25.
8. Burden K, Kearney M, Schuck S, Hall T. Investigating the use of innovative mobile pedagogies for school-aged students: a systematic literature review. *Comput Educ.* 2019;138(1):83-100.
9. Roediger HL, Karpicke JD. Test-enhanced learning: taking memory tests improves long-term retention. *Psychol Sci.* 2006;17(3):249-55.

Via aérea difícil: abordagem pela técnica de intubação acordado

Difficult airway: approach by awake intubation technique

Tais de Oliveira Sampaio, João Manoel Silva Júnior
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 abordagem da via aérea é uma das competências centrais da atividade dos médicos anesthesiologistas, embora também praticada por médicos de outras especialidades. Para a Sociedade Americana de Anestesiologia, a via aérea difícil é definida como a situação clínica em que um anesthesiologista treinado experimenta dificuldades com ventilação sob máscara facial, intubação traqueal ou ambos. As situações de via aérea difícil constituem-se como as principais causas de morbidade e mortalidade relativas a procedimentos anestésicos. Assim, é essencial que se antecipem as potenciais dificuldades e que se adotem e treinem algoritmos de atuação face a situações de via aérea difícil previsível e não previsível.

Descritores: Vias aéreas; via aérea difícil; algoritmos de via aérea difícil; laringoscopia; intubação intratraqueal; anestesiologia.

ABSTRACT

The approach to the airway is one of the core competencies of the activity of anesthesiologists, although it is also practiced by physicians from other specialties. For the American Society of Anesthesiology, difficult airway is defined as the clinical situation in which a trained anesthesiologist experiences difficulties with face mask ventilation, tracheal intubation, or both. Difficult airway situations are the main causes of morbidity and mortality related to anesthetic procedures. Thus, it is essential to anticipate potential difficulties and to adopt and train action algorithms in the face of difficult, predictable and unpredictable airway situations.

Keywords: Airway; difficult airway; difficult airway algorithms; laryngoscopy; intubation intratracheal; anesthesiology.

Correspondência:

Tais de Oliveira Sampaio
E-mail: taioisampaio@gmail.com
Data de submissão: 10/01/2022
Data de aceite: 18/04/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Anestesiologia 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: 04039-000, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O manejo das vias aéreas continua a ser um dos principais desafios do anestesiológico. Embora os avanços no desenvolvimento de novos dispositivos de via aérea e algoritmos bem definidos, que norteiam a conduta em situações de emergência, tenham reduzido as complicações de uma via aérea difícil (VAD), pouco mudou em relação aos seus preditores, que são essenciais para o adequado uso desses protocolos¹⁻³.

A laringoscopia e a intubação traqueal são pilares no manejo da via aérea durante a anestesia geral e normalmente feitas sem intercorrências. No entanto, se a intubação se mostra difícil ou impossível após a indução da anestesia, pode haver lesão em tecidos moles, trauma e consequente edema em via aérea, avulsão dentária, via aérea cirúrgica desnecessária, incapacidade de manter oxigenação tecidual, lesão cerebral, parada cardiorrespiratória e, até mesmo, morte. É importante destacar que as complicações anestésicas associadas à VAD inesperada, apesar de potencialmente catastróficas, podem ser evitadas⁴⁻⁵.

OBJETIVOS

O presente estudo é uma revisão bibliográfica sobre via aérea difícil e tem como objetivos:

- ✓ Reunir e sintetizar a informação atual sobre abordagem da via aérea difícil;
- ✓ Apresentar os principais componentes da avaliação da via aérea;
- ✓ Estruturar algoritmo a ser utilizado na abordagem da via aérea difícil.

REVISÃO DE LITERATURA

Definições⁶

- ✓ Segundo definição da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), a via aérea

difícil (VAD) é definida como a situação clínica em que um anestesiológico treinado experimenta dificuldades com a ventilação sob máscara facial, intubação traqueal ou ambos

- ✓ Ventilação com máscara difícil ocorre quando a ventilação com máscara não é suficiente para manter a SpO₂ acima de 90% com uma FiO₂ de 1,0 em um paciente com saturação prévia normal antes da indução anestésica. Nesse caso há, inevitavelmente, o surgimento de sinais de hipercapnia
- ✓ Laringoscopia difícil é a incapacidade de visualizar alguma porção das pregas vocais utilizando a laringoscopia convencional
- ✓ Intubação endotraqueal difícil (ITD) ocorre quando a intubação traqueal demora mais de dez minutos para ser realizada ou requer mais de três tentativas

Avaliação das vias aéreas

A avaliação da via aérea permite a identificação da via aérea difícil em 98% dos casos. A estratégia de abordagem da via aérea deve ser iniciada com uma completa anamnese baseada na história, no exame físico e na condição geral do paciente. Doenças com comprometimento da via aérea devem ser sistematicamente pesquisadas, assim como antecedentes anestésicos.

História clínica

Na história clínica, deve-se investigar a presença de doenças que alterem a anatomia das vias aéreas ou que reduzam a mobilidade da mandíbula e da coluna cervical, como por exemplo: doenças congênitas, como síndromes de Marfan, traqueomalacia, fissura palatina e outras; história de trauma maxilofacial, instabilidade cervical, queimaduras, lesão de laringe; alterações endócrinas, como obesidade e síndrome de Cushing; processos inflamatórios como espondilite anquilosante e artrite reumatóide; tumores de via aérea alta e

baixa; história de radioterapia ou cirurgia em cabeça e pescoço; história de apnéia do sono.

Além disso, estima-se que, em pacientes diabéticos de longa data, a dificuldade em intubação é dez vezes maior que em pacientes normais, pois há uma limitação de movimentação de articulações, afetando a articulação temporomandibular, a coluna cervical e a laringe. É necessário, também, questionar o paciente sobre dificuldade de intubação anterior ao procedimento atual, história de hipotireoidismo (pode haver aumento do tamanho da língua) e presença de próteses ou problemas dentários ⁷.

Exame físico

Inicialmente, procede-se à inspeção da conformação da face a fim de verificar se há macro ou micrognatia. Após, realiza-se a avaliação da cavidade oral, medindo-se a distância entre os dentes incisivos superiores e inferiores (deve ser maior de 3cm) e realiza-se, também, o teste de Mallampatti, que avalia visualmente as estruturas da orofaringe. Segundo essa classificação, indivíduos nos quais se visualiza apenas o palato mole, a intubação tende a ser mais difícil do que naqueles em que se visualiza a úvula e os pilares amigdalianos ⁸⁻⁹.

Classificação de Mallampati (modificado por Sansoon e Young):

- ✓ **Classe I** - Palato mole, fauce, úvula e pilares amigdalianos visíveis
- ✓ **Classe II** - Palato mole, fauce e úvula visíveis
- ✓ **Classe III** - Palato mole e base da úvula visíveis
- ✓ **Classe IV** - Palato mole totalmente visível

Distância Tireomentoniana

É a medida da distância do mento à borda superior da cartilagem tireoide, com o pescoço em extensão completa. Se essa distância for menor que 6,0 cm, a intubação, provavelmente, será difícil ¹⁰. Os fatores de previsão de intubação traqueal difícil (ITD) – são demonstrados a seguir, na tabela 1.

Diversos fatores e testes estão relacionados com previsão de ITD. Isoladamente nenhum desses fatores ou testes mostrou-se com alta sensibilidade e ou especificidade para sua previsão. Contudo, a associação de dois ou mais fatores foi capaz de aumentar a capacidade de previsão, se comparado com testes isolados. A melhor associação de testes parece ser a avaliação de Mallampati com a distância tireomentoniana ¹⁰.

Tabela 1 - Avaliação clínica da via aérea ¹¹⁻¹².

Parâmetro	Achados de risco	Significado clínico
Teste de Mallampati	Classe III e IV	Relação entre língua e cavidade oral
Distância tireomentoniana	Menor que 5 cm (3 dedos)	Espaço pequeno para deslocar a língua com objetivo de conseguir alinhamento dos eixos oral, faríngeo e laríngeo
Comprimento dos incisivos superiores	Incisivos longos	A lâmina do laringoscópio se posiciona em direção cefálica
Relação entre os dentes maxilares e mandibulares	Micrognatia Macrognatia	A lâmina do laringoscópio se posiciona em direção cefálica

Parâmetro	Achados de risco	Significado clínico
Protrusão voluntária da mandíbula	Dentes mandibulares não ultrapassam a linha média dos maxilares	Ausência de deslocamento anterior da mandíbula na laringoscopia
Distância interincisivos	Menor que 3 cm	Pequeno espaço para o posicionamento da lâmina do laringoscópio
Formato do palato	Palato ogival ou estreito	Diminuição do volume da faringe
Complacência do espaço retromandibular	Ausência ou diminuição da complacência	Diminuição da capacidade de deslocar a língua para adequado alinhamento de eixos
Comprimento do pescoço	Pescoço curto	Dificuldade em alinhar eixos
Largura do pescoço	Pescoço grosso	Dificuldade em alinhar eixos
Mobilidade da cabeça avaliação da articulação atlanto-occipital	Mobilidade diminuída	Capacidade reduzida em assumir posição olfativa

Fatores de previsão de ventilação com máscara difícil (VMD)

No cenário de uma via aérea difícil a situação mais grave ocorre quando o anestesiológico está diante de uma intubação difícil ou impossível, associada a uma ventilação com máscara que é ou se tornou inadequada, criando assim um cenário “não intubo, não ventilo”. Na maioria dos casos, essa complicação pode ser contornada com manobras para liberação das vias aéreas, como hiperextensão da cabeça com elevação do mento e tração da mandíbula. Além disso, também podem ser inseridas cânulas orofaríngeas ou nasofaríngeas e, caso elas falhem, introdução de algum dispositivo supraglótico¹³.

Em vista da gravidade da situação que impossibilita a realização de ventilação manual sob máscara em paciente apneico, ganha importância o rastreamento da via aérea difícil de ventilar.

Tabela 2 - Fatores de risco associados à dificuldade ventilatória:¹³

Fatores	
Idade > 55 anos	
Índice de massa corporal > 26 kg/m ²	
Falta de dentes	A presença de 2 desses fatores sugerem VMD
Presença de barba	
História de ronco (apnéia obstrutiva do sono)	

Manejo das vias aéreas

Intubação orotraqueal

Antes de qualquer possibilidade de intubação, a pré-oxigenação é essencial. Ela deve ser realizada com O₂ a 100% e ventilação espontânea com máscara facial bem acoplada à face do paciente por 3 a 5 minutos. A pré-oxigenação aumenta a reserva de oxigênio, atrasa a instalação de hipóxia e permite mais tempo para laringoscopia, para a intubação traqueal e para o resgate das vias aéreas se a intubação falhar ¹⁴.

Durante a preparação do paciente, seu posicionamento adequado na mesa de cirurgia é fundamental para o sucesso da laringoscopia e da intubação. Na maioria dos pacientes, a melhor posição para laringoscopia direta é conseguida com a elevação do mento e a cabeça estendida, a clássica posição “sniffing” ou olfativa. Essa posição é utilizada com o intuito de alinhar os

eixos oral, faríngeo e laríngeo, o que melhora a visualização das cordas vocais ¹⁵.

A via orotraqueal é a forma mais comum, simples e direta de conseguir acesso à traqueia. Através do auxílio de um laringoscópio, pode ser obtida a visualização direta das pregas vocais, possibilitando a passagem do tubo traqueal. O princípio básico da laringoscopia direta é ter uma linha de visão desde os dentes maxilares até a laringe ¹⁵.

O grau de visualização da laringe durante a laringoscopia direta foi classificado por Cormack e Lehane e posteriormente modificado por Cook ¹⁶. (Tabela 3)

Classificação original de Cormack e Lehane ¹⁶

- ✓ **Grau 1:** toda a glote
- ✓ **Grau 2:** somente a parte posterior da glote
- ✓ **Grau 3:** ponta da epiglote
- ✓ **Grau 4:** palato mole apenas

Tabela 3 - Comparação entre as classificações de Cormack e Cook

Visão	Cormack	Cook
Maior parte da glote	1	1
Parte posterior da glote	1	2a
Só aritenoides	2	2b
Epiglote visível e elevável	2	3a
Epiglote aderida a faringe	3	3b
Nenhuma estrutura laríngea visível	4	4

Caso a intubação seja difícil, não há muito sentido em repetir o mesmo procedimento, a menos que algo possa ser alterado para que se aumente a probabilidade de sucesso. Isso pode incluir melhorar a posição do paciente, trocar o dispositivo de intubação ou a lâmina do laringoscópio e o uso de “bougie”. Manipulação externa da laringe sobre a cartilagem tireoide aplicada pelo anestesista ou um colega pode melhorar a visão da laringoscopia ¹⁷.

O “bougie” é um dispositivo amplamente utilizado para facilitar a intubação quando uma imagem de grau 2 ou 3a (Cook) da laringe é vista durante a laringoscopia direta. A inserção de “bougie” às cegas está associada com trauma e não é recomendada em uma visualização Cook graus 3B ou 4 ¹⁸.

Máscara laríngea

O dispositivo consiste em um tubo de ventilação com conector universal na porção proximal que permite adaptação a qualquer

dispositivo de ventilação e um coxim pneumático que, quando insuflado, oclui a região cricofaríngea e exerce uma vedação eficaz das estruturas perilaríngeas permitindo direcionar o fluxo aéreo para a luz traqueal ¹⁹.

A máscara laríngea pode substituir o tubo traqueal, atuando como via aérea definitiva ou temporária nas situações urgentes (“ventilo, mas não intubo”) ou emergenciais (“não ventilo e não intubo”) ²⁰.

Combitube

Consiste em um tubo de duplo lúmem com dois balonetes (proximal – orofaríngeo e distal). Um ramo se assemelha a um obturador esofágico, termina em fundo cego e tem perfurações laterais na altura da faringe. O outro ramo tem sua extremidade distal aberta, de forma similar a um tubo traqueal.

O combitube é introduzido às cegas, e devido às suas características, permite uma ventilação adequada, independentemente, de sua posição final ser esofágica ou traqueal. Esse dispositivo é indicado nos casos de VAD “não intubo, não ventilo” como uma das opções de acesso de emergência não invasivo ²¹.

Fibroscópio flexível

A intubação com fibroscópio flexível requer habilidade e prática. Essa técnica necessita de maior tempo do que a laringoscopia direta, por isso o equipamento é pouco utilizado em situação de emergência fora do centro cirúrgico e sua utilização principal é em situações que requerem que a via aérea seja estabelecida imediatamente ².

Videolaringoscópio

É dispositivo que alia a vantagem da fibra óptica com a facilidade de uso. Ele serve não só para aperfeiçoar a visão da laringe em pacientes com via aérea difícil, mas também permite uma intubação traqueal com uma menor extensão da cabeça e da medula espinhal do que o necessário para a laringoscopia direta ²².

Intubação acordada

Pacientes portadores de alterações na anatomia da orofaringe sabidamente podem apresentar grandes dificuldades em ventilação e intubação traqueal após indução anestésica. Assim, umas das possíveis abordagens para a anestesia nestes indivíduos é a técnica de intubação acordada ²³.

Nesta técnica o preparo do paciente é fundamental para se obter sucesso. É essencial o esclarecimento e orientação do paciente quanto à realização do procedimento. A contraindicação absoluta à sua realização é a recusa do paciente, apesar de aconselhamento adequado em relação aos riscos e benefícios. Contraindicações relativas incluem a inexistência de experiência com a técnica, alergia a anestésicos locais e sangramento de vias aéreas.

A intubação acordada com fibroscopia é frequentemente a primeira técnica que vêm à mente quando a intubação acordada é considerada, mas existem inúmeras outras alternativas. Isso inclui a laringoscopia direta convencional, intubação nasal às cegas, máscara laríngea para intubação, traqueostomia e mais recentemente videolaringoscopia. A videolaringoscopia está se estabelecendo como uma técnica muito útil na gestão de uma laringoscopia difícil. Desde a sua incorporação, tem sido usada cada vez mais para facilitar a intubação acordada.

O procedimento fundamental consiste na anestesia tópica das mucosas nas vias aéreas, associado ou não aos bloqueios dos nervos laríngeos superiores e glossofaríngeo bilateralmente. Também pode ser realizado o bloqueio transtraqueal. A lidocaína é o agente mais amplamente utilizado para anestesia tópica das vias aéreas. Está disponível em uma variedade de concentrações e em combinação com vasoconstritores como epinefrina e fenilefrina. A dose máxima descrita para administração tópica é de 9 mg/kg.

Os anestésicos locais podem ser nebulizados ou administrados por um spray. Punção cricotireoidea e injeção anestésica transtraqueal podem fornecer excelente anestesia das vias aéreas.

Embora a intubação acordada possa ser alcançada usando anestesia local isoladamente, a sedação é frequentemente necessária para permitir melhor tolerância do paciente. Medicamentos comumente usados para sedação durante a intubação acordada tendem a ser principalmente ansiolíticos ou analgésicos. A sedação deve ser bastante criteriosa, pois é preciso cooperação. Deve-se assegurar oxigenação adequada, com respiração espontânea e boa ventilação¹⁹.

O midazolam é um benzodiazepínico comumente utilizado em bolus de 0,5-1 mg, geralmente não excedendo 0,05 mg/kg. Por causa de sua falta de propriedades analgésicas, é comumente usado em conjunto com bolus de fentanil de até 1,5 mcg/kg. Os principais benefícios dessa técnica são sua simplicidade e ampla experiência em seu uso. Adicionalmente a vantagem da amnésia pode melhorar a experiência do paciente sobre a intubação acordada.

O remifentanil também é comumente utilizado na técnica de intubação acordada. Possui excelentes propriedades antitussígenas e analgésicas e pode ser utilizado isoladamente, mesmo sem a anestesia tópica das vias aéreas. Porém é frequentemente usado em conjunto com outros agentes como midazolam e propofol. O remifentanil apresenta inúmeros efeitos colaterais como bradicardia, hipoxemia, hipotensão, apneia e rigidez torácica. A infusão alvo controlada (TCI) demonstrou reduzir a incidência de complicações e forneceu melhores condições de intubação. Quando usado em combinação com midazolam ou propofol, uma concentração no local de efeito de 3-5 ng/ml é apropriada.

A utilização mais comum do propofol durante a técnica de intubação acordada é através de infusão alvo controlada em associação com opioides ou benzodiazepínicos. A dose comumente utilizada no TCI é de até 1 mg/ml.

Recentemente a dexmedetomidina vem ganhando popularidade como sedativo para a intubação acordada devido a várias propriedades favoráveis. Além da sedação, também oferece amnésia anterógrada, ansiólise e analgesia, além de ter mínimos efeitos na respiração²⁴.

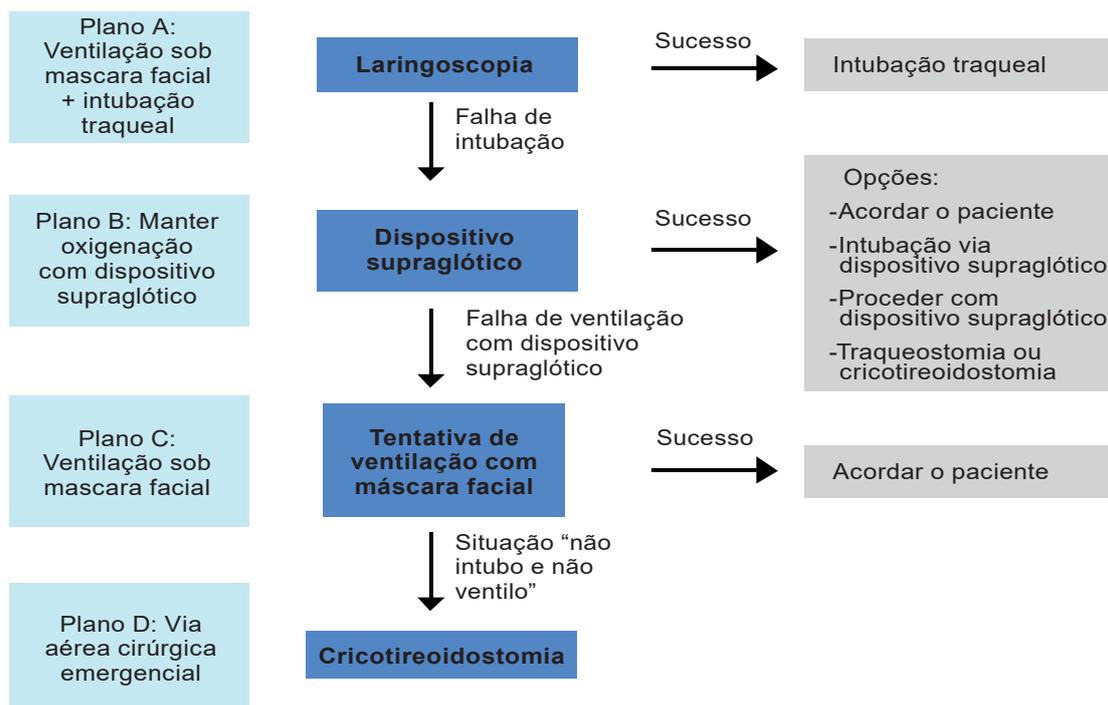


Figura 1 - Algoritmos relativos à abordagem da via aérea difícil

CONCLUSÃO

Uma via aérea patente e segura é essencial para a gestão de pacientes anestesiados ou graves. A manutenção da oxigenação durante a intubação é o ponto-chave no manejo da via aérea difícil e está sempre em destaque nos algoritmos e *guidelines*.

Para o manejo da via aérea difícil vários pontos devem ser considerados, incluindo a técnica de anestesia com manutenção ou não

da ventilação espontânea, a disponibilidade de equipamentos e a experiência do anestesio- logista com a técnica escolhida.

Em cenário de via aérea difícil inesperada, a prioridade é a oxigenação do paciente e não a intubação traqueal. A melhor maneira de se prevenir esta incômoda situação está na realização de uma minuciosa história clínica e exame físico, na busca de fatores preditores de intubação e/ou ventilação difíceis.

REFERÊNCIAS

1. Cheney FW. The American Society of Anesthesiologists Closed Claims Project: what have we learned, how has it affected practice, and how will it affect practice in the future? *Anesthesiology*. 1999;91(2):552-56.
2. Peterson GN, Domino KB, Caplan RA, Posner KL, Lee LA, Cheney FW. Management of the difficult airway: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2005;103(1):33-39.
3. Asai T, Koga K, Vaughan RS. Respiratory complications associated with tracheal intubation and extubation. *Br J Anaesth*. 1998;80(6):767-75.
4. Schwartz DE, Matthay MA, Cohen NH. Death and other complications of emergency airway management in critically ill adults. A prospective investigation of 297 tracheal intubations. *Anesthesiology*. 1995;82(2):367-76.
5. Cangiani LM, Carmona JC, Torres ML, Bastos CO, Ferez D, Silva ED, (Ed's), et al. Tratado de anestesiologia SAESP. 6. ed. São Paulo: editora Atheneu; 2006. p.1100-1110.
6. American Society of Anesthesiologists Task Force. Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2003;98:1269-77.
7. Rose DK, Cohen MM. The airway: problems and predictions in 18,500 patients. *Can J Anaesth*. 1994;41(5 Pt 1):372-83.
8. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, Liu PL. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*. 1985;32(4):429-34.
9. Henderson JJ, Popat MT, Latto IP, Pearce AC. Difficult Airway Society guidelines for management of the unanticipated difficult intubation. *Anaesthesia*. 2004;59(7):675-94.
10. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Sakamoto A. Predicting difficult intubation in apparently normal patients: a meta-analysis of bedside screening test performance. *Anesthesiology*. 2005;103(2):429-37.
11. Combes X, Roux BL, Suen P, Dumerat M, Motamed C, Sauvat S, et al. Unanticipated difficult airway in anesthetized patients: prospective validation of a management algorithm. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1146-50.
12. Crosby ET, Cooper RM, Douglas MJ, Doyle DJ, Hung OR, Labrecque P, et al. The unanticipated difficult airway with recommendations for management. *Can J Anaesth*. 1998;45(8):757-76.
13. Langeron O, Masso E, Huraux C, Guggiari M, Bianchi A, Coriat P, Riou B. Prediction of

- difficult mask ventilation. *Anesthesiology*. 2000;92(5):1229-36.
14. Peterson GN, Domino KB, Caplan RA, Posner KL, Lee LA, Cheney FW. Management of the difficult airway: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2005;103(1):33-39.
15. Petrini F, Accorsi A, Adrario E, Agro F, Amicucci G, Antonelli M, et al. Recommendations for airway control and difficult airway management. *Minerva Anestesiologica*. 2005;71(11):617-57.
16. Williamson JA, Webb RK, Szekely S, Gillies ERN, Dreosti AV. Difficult intubation: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intens Care*. 1993;21(5):602-07.
17. Knill RL. Difficult laryngoscopy made easy with a "BURP". *Can J Anaesth*. 1993;40(3):279-82.
18. Andrade RG, Lima BL, Lopes DK, Couceiro Filho RO, Lima LC, Couceiro TC. Dificuldade na laringoscopia e na intubação orotraqueal: estudo observacional. *Rev Bras Anestesiologia*. 2018;68(2):168-73.
19. Ferson DZ, Rosenblatt WH, Johansen MJ, Osborn I, Ovassapian A. Use of the intubating LMA-Fastrach in 254 patients with difficult-to-manage airways. *Anesthesiology*. 2001;95(5):1175-81.
20. Steel A. The intubating laryngeal mask airway. *Emerg Med J*. 2005;22(1):47-9.
21. Urtubia RM, Aguila CM, Cumsille MA. Combitube: a study for proper use. 2000;90(4):958-62.
22. Langeron O, Semjen F, Bourgain JL, Marsac A, Cros AM. Comparison of the intubating laryngeal mask airway with the fiberoptic intubation in anticipated difficult airway management. *Anesthesiology*. 2001;94(6):968-72.
23. Moro ET, Módolo NS. Intubação traqueal e o paciente com o estômago cheio. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(2):201-6.
24. Leslie D, Stacey M. Awake intubation. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2015;15(2):64-7.

O papel da troponina e dos escores de risco no departamento de emergência

The role of troponin and risk scores in the emergency department

Guilherme José dos Santos Ferreira, Werley de Almeida Januzzi
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: O infarto agudo do miocárdio representa a principal causa de morte no mundo. A dor torácica é seu principal sintoma. O uso da troponina ultrasensível e os escores de estratificação de risco ajudam tanto no diagnóstico precoce, bem como na identificação de pacientes com baixo risco de desenvolver evento grave. **Objetivo:** Destacar o papel da troponina e dos escores de estratificação de risco como ferramentas para a alta precoce em pacientes no departamento de emergência. **Métodos:** Esta revisão foi desenvolvida a partir das bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, a biblioteca *Scientific Electronic Library Online* e PubMed - *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine*. As referências consultadas tinham como ano de publicação o intervalo de 2011-2021. Os descritores foram validados no Descritores em Ciências da Saúde. **Conclusão:** Apesar do desenvolvimento de técnicas mais sofisticadas como a troponina ultrasensível, escores TIMI, GRACE, HEART e SVEAT, e consequentemente maior acurácia e segurança dos métodos, a avaliação de dor torácica no departamento de emergência ainda impõe desafios à prática clínica, que podem levar à solicitação inadequada de cateterismo cardíaco e internação prolongada.

Descritores: Dor no peito; infarto do miocárdio; troponina; emergências.

ABSTRACT

Introduction: Acute myocardial infarction represents the main cause of deaths in the world. High-sensitive Troponin and stratification risk scores helps on early diagnosis of this condition as well as identifying low-risk patients for major cardiovascular events. **Objective:** Highlight the role of both troponin and stratification risk scores as tools for early discharge at emergency department. **Methods:** This review was made by collecting data from Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Scientific Electronic Library Online and PubMed - National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. All references consulted were published between 2011 and 2021. **Conclusion:** Although the development of more advanced techniques as high-sensitive troponin, TIMI, GRACE, HEART, SVEAT scores, and ultimately an improvement on methods accuracy and safety, the evaluation of chest pain at the emergency department still challenges the clinical practice

Keywords: Chest pain; myocardial infarction; troponin; emergencies.

Correspondência:

Guilherme José dos Santos Ferreira
E-mail: guilherme.ferr.94@gmail.com
Data de submissão: 07/01/2022
Data de aceite: 17/04/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-000, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é considerado a principal causa de morte no Brasil e no mundo. A dor torácica é o principal sintoma relacionado a essa entidade. É estimado que cerca de 10% das queixas não traumáticas no departamento de emergência (DE) se dá por dor torácica. Atraso no diagnóstico de uma síndrome coronariana aguda (SCA) acarreta piora significativa do prognóstico desses pacientes. O uso de biomarcadores de necrose, bem como o eletrocardiograma, representa segundo as últimas diretrizes sobre a SCA, a pedra angular na abordagem diagnóstica e terapêutica dessa síndrome¹⁻⁶.

O refinamento dos métodos diagnósticos, principalmente no tocante ao uso de troponina ultrassensível, fez diminuir a taxa de falha diagnóstica. Desse modo, as mesmas diretrizes orientam o seriamento desse marcador com o intuito de reduzir a taxa^{2,3,5}. Apesar de mais eficaz, essa estratégia está associada ao aumento importante de custos hospitalares, tanto por aumento do número de internações desnecessárias, bem como maior gasto com investigação radiológica advinda da internação. Estima-se que até 85% dos pacientes com dor torácica são internados, quando 60% dos casos poderiam ter condução ambulatorial^{2-3, 5, 7-8}.

A partir desse impasse, ferramentas de estratificação de risco cardiovascular foram desenvolvidas no sentido de identificar pacientes com maior ou menor probabilidade de apresentar evento adverso maior. A última diretriz brasileira de síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST - 2020), indica o uso do maior número possível dessas ferramentas no sentido de prover maior acurácia clínica frente a um quadro de dor precordial^{2,9}.

Apesar das novas metodologias e protocolos, a abordagem da SCA no departamento de emergência, ainda impõe grande desafio tanto na distinção de quadros de precordialgia

de etiologia isquêmica e não isquêmica, quanto no grau de gravidade do quadro apresentado pelos pacientes e sua consequente necessidade de internação e aprofundamento investigativo. Nessa perspectiva, este trabalho tem por objetivo levantar as principais evidências a respeito do papel da troponina, bem como dos escores de estratificação de risco cardiovascular como ferramentas de alta precoce em pacientes com dor torácica.

OBJETIVO

O objetivo dessa revisão de literatura é destacar o papel da troponina e dos escores de estratificação de risco, como ferramentas para alta precoce em pacientes no departamento de emergência (DE).

MÉTODOS

Realizada “revisão não sistematizada” a partir das bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), a biblioteca SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e *National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*. As referências consultadas tinham como ano de publicação o intervalo de 2011-2021. Os descritores foram validados no DECS (Descritores em Ciências da Saúde).

DISCUSSÃO

O uso de biomarcadores de lesão miocárdica como complemento diagnóstico junto à suspeita clínica e eletrocardiografia é essencial no diagnóstico do infarto agudo do miocárdio. A troponina apresenta sensibilidade e especificidade superior aos outros marcadores no diagnóstico de injúria miocárdica. Se a suspeita clínica corrobora a presença de uma síndrome coronariana aguda, valores de troponina superiores ao percentil 99 são suficientes para diagnóstico de IAM. Com o avanço tecnológico,

o desenvolvimento de troponina ultrassensível (TnUS) possibilita o diagnóstico mais precoce e mais acurado quando comparada à troponina convencional⁵.

Apesar deste avanço, grande dúvida paira sobre a necessidade do seriamento da avaliação deste marcador, bem como seu significado, tendo em vista o grande número de diagnósticos diferenciais de injúria miocárdica. Diretrizes de SCA recentes recomendam o seriamento da TnUS. Estudos recentes apontam que o uso de um único resultado pode ser útil e seguro na abordagem desses pacientes^{2,5,10-11}.

Uma coorte prospectiva realizada com pacientes que se apresentavam com dor torácica em um departamento de emergência, em Michigan entre 2013 e 2015, avaliou a capacidade de uma única mensuração TnUS com valores inferiores a 4ng/L afastar o diagnóstico de IAM, bem como a presença de morte por causa cardíaca ou IAM em até 18 meses. Nesse estudo 40,9% dos pacientes tiveram valores de TnUS abaixo do corte estabelecido e nenhum deles evoluiu com IAM ou morte por causa cardíaca em 30 dias¹⁰.

Corroborando com esse achado, outro estudo realizado no Reino Unido verificou dados de pacientes com suspeita de SCA em 14 centros entre 2015 e 2017, observou que quando utilizado o ponto de corte de TnUS inferior a 5 ng/L, mais de 50% dos pacientes, dos 999 incluídos no estudo, poderiam ter o diagnóstico de IAM afastado. Desses, apenas 1,4% apresentaram evento adverso maior (IAM prévio, novo IAM ou necessidade de angioplastia) em 30 dias¹¹⁻¹².

Segundo Wassie et al., ao avaliar uma coorte retrospectiva de 27.918 pacientes em departamentos de emergência na Carolina do Sul, demonstraram ausência de diferença estatisticamente significativa entre pacientes com uma única dosagem de troponina convencional não detectável e aqueles que

seriam este marcador no que diz respeito à mortalidade em 30 dias ou presença de IAM¹³.

Apesar deste estudo embasar o uso de uma única troponina não detectável como critério para alta precoce em pacientes com SCA, vale destacar que os pacientes que faziam parte do grupo com troponina indetectável apresentavam menor risco de apresentar evento cardiovascular maior. Isto sugere que valores de troponina indetectáveis, quando associados ao uso de escores de estratificação de risco, representam uma ferramenta segura na abordagem no departamento de emergência¹³.

De acordo com a última diretriz europeia de SCASSST, o uso da TnUS, devido aos seus altos valores preditivos negativos, embasa estratégias de alta precoce com apenas um valor deste marcador, desde que seu valor seja considerado muito baixo de acordo com o valor de corte do tipo de TnUS utilizado. É importante destacar que essa estratégia só é possível para pacientes com início de sintomas superior a 3 horas⁵.

Já a última diretriz brasileira de SCASSST tende a ser mais conservadora. Segundo o documento, é recomendado que a alta precoce desses pacientes seja possível em duas situações. A primeira delas é quando o valor da TnUS na chegada do paciente for inferior ao percentil 99, desde que a dor torácica tenha duração superior a 6 horas. A segunda se dá após duas mensurações de TnUS (no momento de chegada ao departamento de emergência e 1 hora após), desde que o valor na chegada se encontre inferior ao percentil 99 e não haja variação significativa na segunda dosagem, bem como escore HEART inferior a 3 e ausência de dor².

Como visto em diretrizes de SCA, os escores de estratificação de risco já são uma realidade, principalmente como ferramentas de alta precoce^{2,5}. Estudo conduzido em 2015 no Reino Unido em adultos com suspeita de SCA, os escores HEART, GOLD e TIMI, quando

associados a TnUs com valores inferiores ao percentil 99, obtiveram um valor preditivo negativo superior a 99,5%¹⁴.

Mais tarde, Greenslade et al. ratificaram o achado em estudo conduzido na Austrália em 2018, com pacientes que apresentavam dor torácica. Todos os escores de risco avaliados se mostraram altamente sensíveis e eficazes como ferramentas de alta precoce. Dentre os testados estavam os mais utilizados: HEART, EDACS e ADAPTS¹⁵.

Dentre os escores disponíveis na prática clínica, o HEART se mostra como mais recomendado neste intuito. Em Singapura, 604 pacientes que se apresentaram com dor torácica sugestiva de cardíaca foram avaliados quanto ao risco de evento cardíaco maior em 30 dias pelos escores HEART, TIMI e GRACE. Neste estudo foi observado maior valor preditivo negativo e sensibilidade do HEART dentre os demais⁹.

Corroborando com este dado, Poldervaart et al. avaliaram 1.748 pacientes com dor torácica alocados do estudo *HEART-impact trial* entre 2013 e 2014, compararam os escores HEART, TIMI e GRACE com relação à predição de eventos cardiovasculares maiores em 6 semanas. Neste estudo, o HEART apresentou maior acurácia dentro os demais¹⁶.

Mais recentemente, novo escore foi desenvolvido no intuito de promover maior acurácia e segurança na abordagem dos pacientes com dor torácica. Estudo realizado com 321 pacientes, avaliou o escore SVEAT quanto a sua capacidade de identificar pacientes com baixo risco de evento adverso grave em 30 dias, comparando-os com os, já conhecidos, HEART e TIMI. Nessa casuística, o corte de pontuação pelo SVEAT de 4 demonstrou uma maior área sobre a curva (0,98) quando comparado aos demais, denotando, apesar de sua menor praticidade, maior acurácia do método¹⁷.

Apontando na mesma direção, trabalho recente publicado em novembro de 2021, rea-

lizado em 2019, analisou retrospectivamente 330 pacientes que procuraram assistência médica devido a precordialgia e comparou diretamente os escores HEART e SVEAT. Nessa análise, o SVEAT também mostrou superioridade, desta vez ainda maior, com o uso do mesmo corte de 4 pontos nos pacientes com risco intermediário-baixo¹⁸.

Apesar de promissor, da mesma forma que as últimas diretrizes internacionais de SCA, a última diretriz brasileira de angina instável e IAMSSST também não faz menção ao escore SVEAT. Toma como referência o já bem estabelecido escore HEART para as decisões no âmbito da emergência^{2,5}.

CONCLUSÃO

Com o advento e difusão de novas tecnologias como a TnUs e o escore HEART, ambos com papel bem estabelecido pelas principais referências, a identificação de pacientes com precordialgia no DE candidatos à alta torna-se cada vez mais precoce e segura.

Apesar do avanço, essa queixa ainda impõe desafios na assistência desses pacientes, permanecendo, dessa forma, a necessidade do desenvolvimento de métodos ainda mais eficazes como o escore SVEAT, que por mais promissor, ainda não se encontra bem estabelecido na prática clínica. Desse modo, espera-se, ao longo dos anos, novas estratégias de abordagem, tendo em vista o grande impacto epidemiológico da SCA no Brasil e no mundo.

REFERÊNCIAS

1. Goodacre S, Cross E, Arnold J, Angelini K, Capewell S, Nicholl J. The health care burden of acute chest pain. *Heart*. 2005;91(2):229-30.
2. Nicolau JC, Feitosa Filho GS, Petriz JL, Furtado RH, Précoma DB, Lemke W, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível

- do Segmento ST – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(1):181-264.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77.
4. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117-71.
5. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367.
6. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015;131(10):861-70.
7. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):399-410.
8. Kanzaria HK, Hoffman JR, Probst MA, Caloyeras JP, Berry SH, Brook RH. Emergency physician perceptions of medically unnecessary advanced diagnostic imaging. *Acad Emerg Med.* 2015;22(4):390-8.
9. Sakamoto JT, Liu N, Koh ZX, Fung NX, Heldeweg ML, Ng JC, Ong ME. Comparing HEART, TIMI, and GRACE scores for prediction of 30-day major adverse cardiac events in high acuity chest pain patients in the emergency department. *Int J Cardiol.* 2016;221:759-64.
10. Cook B, McCord J, Hudson M, Al-Darzi W, Moyer M, Jacobsen G, Nowak R. Baseline high sensitivity cardiac troponin I level below limit of quantitation rules out acute myocardial infarction in the emergency department. *Crit Pathw Cardiol.* 2021;20(1):4-9.
11. Body R, Morris N, Collinson P. Single test rule-out of acute myocardial infarction using the limit of detection of a new high-sensitivity troponin I assay. *Clin Biochem.* 2020;78:4-9.
12. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, Seshadri A, Edmonds MJ, Briffa T, et al. A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes: the rapid assessment of possible acute coronary syndrome in the emergency department with high – sensitivity troponin T study (Rapid – TnT). *Circulation.* 2019;140(19):1543-56.
13. Wassie M, Lee MS, Sun BC, Wu YL, Baecker AS, Redberg RF, et al. Single vs serial measurements of cardiac troponin level in the evaluation of patients in the emergency department with suspected acute myocardial infarction. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e2037930.
14. Carlton EW, Khattab A, Greaves K. Identifying patients suitable for discharge after a single-presentation high-sensitivity troponin result: a comparison of five established risk scores and two high-sensitivity assays. *Ann Emerg Med.* 2015;66(6):635-45.
15. Greenslade JH, Carlton EW, Van Hise C, Cho E, Hawkins T, Parsonage WA, et al. Diagnostic accuracy of a new high-sensitivity troponin I assay and five accelerated diagnostic pathways for ruling out acute myocardial infarction and acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med.* 2018;71(4):439-51.
16. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IM, Six AJ, Doevendans PA, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2017;227:656-61.
17. Roongsritong C, Taha ME, Pisipati S, Aung S, Latt H, Thomas J, et al. SVEAT score, a potential new and improved tool for acute chest pain risk stratification. *Am J Cardiol.* 2020;127:36-40.
18. Antwi-Amoabeng D, Awad M, Roongritong C. Abstract 9994: SVEAT Score Outperforms the HEART Score for Acute Chest Pain Risk Stratification in Patients Admitted to the Clinical Decision Unit. *Circulation.* 2021;144(Suppl 1):A9994.

Morte súbita de neonato com cardiopatia congênita

Sudden death of newborn with congenital heart disease

Ana Maria do Amaral Antônio, Hanna Beatriz Pegoraro Tubini, Yasmim Magrin, Gustavo de Oliveira Silva
Universidade Municipal de São Caetano do Sul
Liga da USCS, campus São Paulo
Liga Acadêmica de Medicina Legal e Perícias Médicas da USCS, campus São Paulo

RESUMO

A cardiopatia congênita é uma alteração estrutural do coração ou dos grandes vasos. As malformações congênitas correspondem à segunda causa de óbito em neonatos, atrás somente da prematuridade. A cardiopatia congênita é a malformação mais comum. É a maior causa de mortalidade no primeiro ano de vida e a terceira nos primeiros 30 dias de vida. A comunicação interventricular, do tipo perimembranosa, como no presente caso, é a prevalente. Cerca de 30% dos recém-nascidos têm alta hospitalar sem diagnóstico e pode levar a consequências clínicas, tais como hipóxia, choque e/ou morte súbita. No presente caso, houve morte súbita no 5º dia de vida. O diagnóstico de cardiopatia congênita foi realizado somente na autópsia. Isso enfatiza a importância de incorporar o rastreamento no período pré-natal e neonatal como uma valiosa ferramenta na detecção de anomalias cardíacas e prevenir danos permanentes ou morte da criança.

Descritores: Cardiopatias congênitas; oximetria; comunicação interventricular.

ABSTRACT

Congenital heart disease is a structural alteration of the heart or great vessels. Congenital malformations correspond to the second cause of death in newborns, behind only prematurity. Congenital heart disease is the most common malformation. It is the leading cause of mortality in the first year of life and the third in the first 30 days of life. Interventricular communication, perimembranous type, as in the present case, is the prevalent one. About 30% of newborns are discharged from the hospital without a diagnosis, and it can lead to clinical consequences such as hypoxia, shock and/or sudden death. In the present case, there was sudden death on the 5th day of life. The diagnosis of congenital heart disease was made only at autopsy. It emphasizes the importance of incorporating the prenatal and neonatal screening like as a valious tool in order to detect cardiac anomalies and prevent permanent damage to the child.

Keywords: Heart defect, congenital; oximetry; heart septal defects, ventricular.

Correspondência:

Ana Maria do Amaral Antônio
E-mail: anamaria.amaral@online.uscs.edu.br
Data de submissão: 24/05/2023
Data de aceite: 02/06/2023

Trabalho realizado:

Universidade Municipal de São Caetano do Sul
Liga da USCS, campus São Paulo, Liga Acadêmica de Medicina Legal e Perícias Médicas da USCS, campus São Paulo
Endereço: Rua Treze de Maio, 681 - Bela Vista, São Paulo, SP, Brasil, CEP: 01327-000.

INTRODUÇÃO

O sistema cardiovascular, importante na distribuição nutricional e recolhimento de metabólitos, surge por volta da terceira semana de idade gestacional, quando o transporte difusional ao embrião já não é mais suficiente para o seu desenvolvimento¹.

As malformações congênitas representam a segunda principal causa de óbito em neonatos. A cardiopatia congênita (CC) é a mais frequente e com alta mortalidade no primeiro ano de vida, além de corresponder à terceira causa de óbito em até 30 dias de vida. No Brasil, 28.900 crianças nascem por ano com cardiopatia congênita, das quais 80% necessitam de cirurgia, a metade delas realizadas no primeiro ano de vida².

A CC é uma alteração estrutural do coração ou dos grandes vasos da base, que apresenta significância funcional real ou potencial. Pode ser decorrente de mutações genéticas, diabetes gestacional, medicamentos de uso materno, tais como anticonvulsivantes e antidepressivos, que resultam em embriogênese defeituosa. Por ser uma causa importante de morte, o diagnóstico deve ser realizado o mais precocemente possível. As manifestações clínicas ocorrem nos primeiros meses de vida e podem ser identificadas em qualquer fase da vida, inclusive no período fetal. As mais comuns em neonatos e lactentes são cianose, insuficiência cardíaca, sopro e arritmia³.

A cardiopatia congênita mais frequente é a comunicação interventricular (CIV), que pode ser encontrada de forma isolada ou associada a outras doenças. A CIV classifica-se em perimembranosa, justatricuspídea, justa-arterial duplamente relacionada e muscular. A comunicação interventricular do presente caso é a prevalente, ou seja, a perimembranosa, cujo defeito envolve o septo membranoso e septo muscular. As margens do defeito são constituídas por estruturas fibrosas da valva aórtica e

tricúspide, além das bordas musculares pelo septo adjacente³.

Segundo estatísticas, 30% dos recém-nascidos recebem alta hospitalar sem o diagnóstico, e pode evoluir com complicações clínicas, como hipóxia, choque e/ou morte súbita. De modo geral, a alta pós-parto é realizada entre 36 e 48 horas de vida; porém, nesta fase a manifestação clínica pode ainda não ter ocorrido³⁻⁴.

A triagem neonatal sanguínea foi instituída no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 22, de 15 de janeiro de 1992 e reestruturada em 2001, para ampliar a gama de doenças triadas através do “teste do pezinho”, entre elas a fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística, deficiência de biotinidase, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias. É também uma medida preventiva, para realizar o diagnóstico precoce de doenças congênitas, que podem ser metabólicas, genéticas, enzimáticas e endocrinológicas, assintomáticas no período neonatal, a tempo de interferir no curso da doença e evitar sequelas e até mesmo a morte. O teste possui caráter obrigatório e é realizado gratuitamente na rede pública de saúde, entre o 3º e o 5º dia de vida do recém-nascido, através de testes qualitativos, semiquantitativos e quantitativos, de uma amostra de sangue coletada em papel filtro, do calcanhar da criança⁵.

Sabe-se que a triagem neonatal é uma ferramenta importante para diagnosticar diversas doenças e evitar lesões permanentes na criança. Ela ainda engloba as avaliações auditiva, ocular, cardíaca e sanguínea ou biológica. Diante disso, foi instituído em 24 de junho de 2011, no âmbito do SUS, a Rede Cegonha, através da Portaria nº 1.459, medida que assegura melhoria no acesso, cobertura e qualidade no acompanhamento pré-natal, parto e puerpério⁶⁻⁷.

Em 2014, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde (CONATEC/SUS) elaborou um relatório de nº115, junto à Rede Cegonha, para enfatizar a importância da incorporação da oximetria de pulso, conhecida como “teste do coraçãozinho”, no SUS, tornando-a, assim, universal na triagem neonatal⁸. Isso porque as cardiopatias congênitas representam parte considerável dos óbitos infantis, sendo 20 a 40% dos óbitos ligados a malformações congênitas. O teste da oximetria é feito em todo recém-nascido aparentemente saudável e com idade gestacional superior a 34 semanas, antes da alta da Unidade Neonatal. O momento da aferição é entre 24 e 48 horas de vida, no membro superior direito e em um dos membros inferiores. Para que o resultado seja considerado normal, a saturação periférica deve ser igual ou maior a 95%, em ambas as medidas (membro superior direito e membro inferior), com diferença menor que 3% entre elas. O teste tem caráter preventivo, a fim de detectar anomalias cardíacas, de modo precoce, com tratamento eficaz⁸.

Esses, além de outros testes, são importantes na prevenção de doenças, entre elas a síndrome da morte súbita do lactente (SMSL), que é definida como “a morte súbita e inesperada de crianças menores de 1 ano de idade, normalmente durante o sono, onde não existe previamente nenhum sinal de risco de vida e que permanece sem causa específica mesmo após investigação da história clínica, do exame físico, da necropsia e do exame do local do óbito”⁹.

Frente ao exposto, esse relato tem como objetivo alertar, especialmente aos neonatologistas, sobre a importância da realização do “teste do pezinho” (ou oximetria) antes da alta hospitalar, como triagem dos recém-nascidos para eventual investigação mais profunda, no sentido de prevenir morte súbita decorrente de cardiopatia congênita.

RELATO DO CASO

RN de termo, feminina, nascida de parto normal, em cidade do interior de São Paulo, pesando 2.900 g, Apgar 7/9, cujo acompanhamento pré-natal foi sem intercorrências, segundo sua genitora. Teve alta no segundo dia de vida, aparentemente, em bom estado geral. Aos cinco dias de vida, foi encontrada sem sinais vitais no berço por sua genitora, vítima de morte súbita.

O corpo foi encaminhado para autópsia pericial, para averiguação de eventual erro médico, no Instituto Médico-Legal regional, sendo o coração e fragmentos das vísceras enviados para exame anatomopatológico.

Ao exame macroscópico, o coração pesou 20g, achava-se levemente dilatado, em “*situs solitus*”. Após a abertura, segundo o fluxo sanguíneo, foi identificada comunicação interventricular (CIV) perimembranosa, com 0,8 cm de diâmetro (figura 1). Os pulmões achavam-se congestionados, com saída de líquido espumoso à expressão. Os cortes histológicos mostraram edema alveolar. Havia ainda sinais gerais de hipóxia, como congestão visceral generalizada.

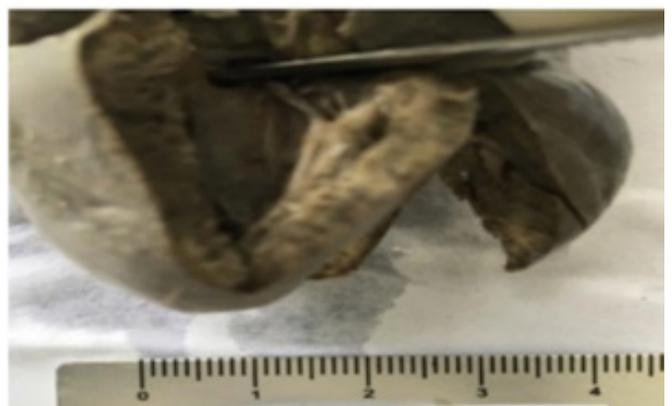


Figura 1 - Comunicação interventricular de tipo perimembranosa, na extremidade da pinça.

DISCUSSÃO

Durante a embriogênese, o desenvolvimento cardiovascular começa por volta do 18º dia, pela fusão dos tubos endocárdicos do

coração, que forma assim um único tubo cardíaco. Essa fusão começa na extremidade cranial do coração e se estende, caudalmente. Os batimentos cardíacos se iniciam com 22 a 23 dias e, posteriormente, o fluxo sanguíneo, durante a quarta semana. Os batimentos podem então, ser visualizados pelo exame de ultrassom doppler ¹⁰.

A fusão dos tubos cardíacos origina as cavidades miocárdicas primordiais. Nessa etapa, destacam-se sinais advindos de proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs, do inglês bone morphogenetic proteins), fatores de crescimento de fibroblastos (FGF, do inglês fibroblast growth factors) e um grupo de fatores de crescimento, que têm importante papel na angiogênese fisiológica, como o bFGF (fibroblast growth factor 2, conhecido também como basic fibroblast growth factor -bFGF), além das vias de sinalização Sonic Hedgehog (SHH), WNT e NOTCH. Em 2017, Li et al, ressaltaram a importância do gene NKX2.5, como também do gene GATA4, na conversão de células-tronco pluripotentes em células cardíacas ¹⁰⁻¹¹.

A divisão do ventrículo é indicada por uma crista mediana, o septo interventricular muscular, no assoalho do ventrículo, próximo ao seu ápice. Os miócitos ventriculares esquerdo e direito contribuem para a formação da parte muscular do septo interventricular. Até a 7ª semana, há um forame interventricular (FIV) em forma crescente entre a margem livre do septo interventricular e os coxins endocárdicos fusionados, esses últimos, responsáveis pela separação parcial entre o átrio primitivo e o ventrículo, que funcionam como válvulas atrioventriculares. O fechamento do FIV, por volta da 7ª semana, bem como a formação da parte membranácea do septo interventricular, resulta da fusão dos tecidos originários já citados: a crista bulbar direita, a crista bulbar esquerda e o coxim endocárdico. Portanto, defeitos em alguma das três porções podem causar fechamento incompleto do FIV ^{10,12}.

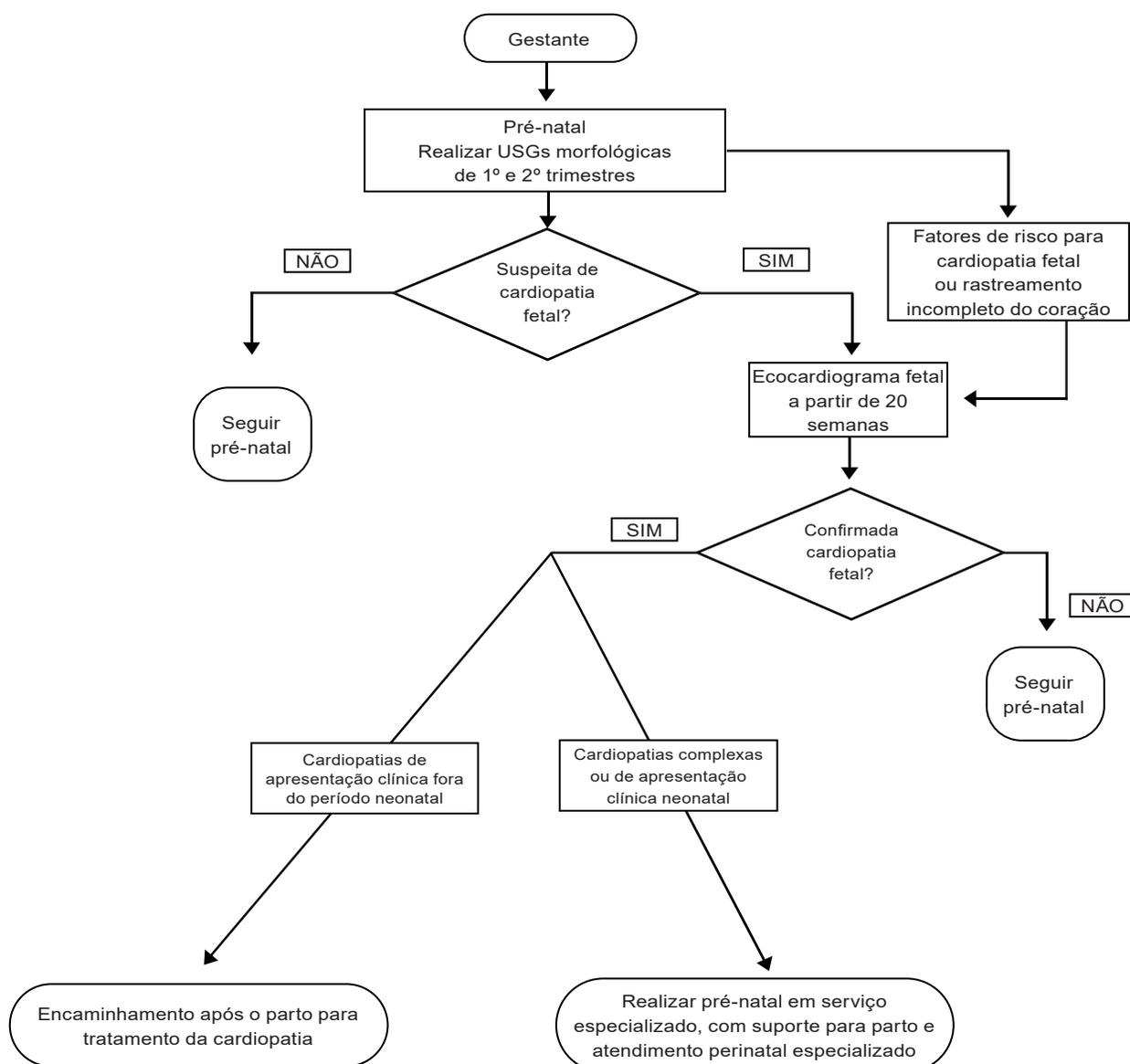
O diagnóstico das CC pode ser realizado, ainda, durante o período gestacional, como parte da assistência pré-natal, já que a estrutura e a função do coração estão desenvolvidas até a 8ª semana de gestação ^{4,9,13}.

No presente relato, não se tem informações precisas sobre o pré-natal e os exames realizados durante a gestação. Porém, é importante enfatizar que o diagnóstico precoce, através da avaliação de ecocardiografia fetal é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico cardíaco fetal, alterando o prognóstico da doença. Aliado a isso, a realização da ultrassonografia (USG) morfológica em todos os trimestres da gestação, mas com atenção especial ao 1º trimestre, com a avaliação do coração do feto, seguindo as recomendações da diretriz de cardiologia fetal. Na USG morfológica de 1º trimestre, realizada entre 11 e 14 semanas de gestação, também são avaliadas medidas de translucência nucal (TN) que, quando aumentada, pode indicar uma cardiopatia congênita, associada ou não a anomalia cromossômica ¹³⁻¹⁴.

O aumento da translucência nucal é uma indicação para a realização do ecocardiografia fetal. Para a realização do exame, é necessário obter informações sobre idade gestacional, histórico obstétrico e materno. A partir das 18 semanas, todas as estruturas cardíacas podem ser analisadas pelo ecocardiograma, o que indica o período inicial para a realização do exame. Mas em casos com indicação de anomalia cardíaca grave, no primeiro trimestre, pode ser realizada a avaliação precoce por via transvaginal. A ecocardiografia fetal é um exame sensível e nele devem constar todas as projeções possíveis do coração, para que toda a anatomia seja examinada. Analisando estes fatores, observa-se que há dificuldade para o diagnóstico precoce, já que a realização do ecocardiograma fetal não está disponível em todos os serviços, pois tanto esse exame,

quanto o USG morfológico necessitam de profissional capacitado para identificar alterações estruturais, de fluxo e de ritmo¹³⁻¹⁴.

O panorama ideal de atendimento a toda gestante, estabelecendo um fluxo de atendimento, segundo a diretriz de cardiologia fetal, consta na figura 2.



Fonte: Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal - 2019

Figura 2 - Fluxograma de atendimento na cardiologia fetal.

O diagnóstico pré-natal permite que o RN seja assistido por equipe especializada e o parto seja realizado em centro referenciado para o tratamento da cardiopatia. Porém, com a baixa frequência do diagnóstico pré-natal, o período neonatal torna-se muito importante, até por ser um período crítico para o portador de CC. Porém, cerca de 30% dos recém-nascidos com CC recebem alta sem o diagnóstico, evoluem para choque, hipóxia ou óbito precoce, como no presente caso. Isso porque, nas cardiopatias críticas, os sintomas aparecem após as 48 horas de vida, sendo que a alta neonatal costuma ocorrer entre 36 e 48 horas de vida. Esse dado reforça a importância do exame clínico minucioso no período neonatal, pois pode indicar alguns sinais, tais como sopro cardíaco, cianose, taquipneia e arritmia cardíaca, entre outros¹³⁻¹⁴.

O presente caso trata-se de uma cardiopatia congênita do tipo comunicação interventricular perimembranosa, com 0,8 cm de diâmetro. Infelizmente, o diagnóstico precoce não foi realizado, sendo o desfecho fatal, esclarecido apenas através do exame necroscópico e anatomopatológico. Esse tipo de CIV é caracterizada por hiperfluxo pulmonar, podendo levar ao edema pulmonar, representado pela saída de líquido espumoso à expressão dos pulmões, bem como ao exame microscópico, pela presença de líquido preenchendo os espaços alveolares, não se podendo excluir, ainda, uma insuficiência cardíaca, uma vez que o coração se achava levemente dilatado e havia sinais de hipoxemia, como a congestão visceral generalizada ¹⁵.

Importante ressaltar que, em determinadas cardiopatias congênitas, o histórico de arritmias contribui para o diagnóstico, tais como a transposição de grandes artérias, tetralogia de Fallot e defeitos do septo interventricular ¹⁴.

CONCLUSÃO

O presente relato permite concluir sobre a importância dos exames de imagem durante o pré-natal, bem como da oximetria, logo após o nascimento, na detecção de eventuais cardiopatias congênitas. Por outro lado, frente à morte súbita de um recém-nascido, a autópsia com eventual exame anatomopatológico, torna-se imprescindível para uma conclusão definitiva, no sentido de afastar a entidade “síndrome da morte súbita do lactente”.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Superintendência da Polícia Técnico-Científica (SPTC) de São Paulo, por nos ter cedido as imagens, as quais tiveram autorização expressa para serem utilizadas nesta publicação científica.

REFERÊNCIAS

1. Sadler TW. Langman Embriologia Médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021.
2. Soares AM. Mortalidade para Cardiopatias Congênitas e Fatores de Risco Associados em Recém-Nascidos. Um Estudo de Coorte. Arq Bras Cardiol. 2018;111(5):674-75.
3. Sociedade Brasileira de Pediatria. Tratado de pediatria. 5. ed. Barueri: Manole; 2021.
4. Silva LD, Pavão TC, Souza JC, Frias LM. Diagnóstico precoce das cardiopatias congênitas: uma revisão integrativa. J Manag Prim Health Care. 2018;9:e10.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - DGITS/SCTIE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 115. Teste do coraçãozinho (oximetria de pulso) na triagem neonatal [Internet]. 2017 [citado 2023 Maio 24]. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875369/testecoracaozinho-final.pdf>.
6. Mendes IC, Pinheiro DS, Rebello AC, Carneiro LC, Jesuino RS. Aspectos gerais da triagem neonatal no Brasil: uma revisão. Rev Med Minas Gerais. 2020;30:e3008.
7. Queiroz IM, Lucena GP. A importância do teste do coraçãozinho no diagnóstico precoce de cardiopatias congênitas. Rev Recien Rev Cient Enferm. 2020;10(29):145-54.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal biológica: manual técnico [Internet]. Brasília, DF; 2016 [citado 2023 Maio 24]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/programa-nacional-da-triagem-neonatal>.
9. Nunes ML, Pinho AP, Aerts D, Sant'Anna A, Martins MP, Costa JC. Síndrome da morte súbita

- do lactente: aspectos clínicos de uma doença subdiagnosticada. *J Pediatr.* 2001;77(1):29-34.
10. Moore KL, Persaud TV, Torchia MV. *Embriologia Clínica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2020.
11. Li Y, Yang Y. Na uptodate on the molecular diagnosis of congenital heart disease: focus on loss-of-function mutations. *Expert Ver Mol Diagn.* 2017;17:393-401.
12. Saliba A, Figueiredo AC, Baroneza JE, Afiune JY, Pic-Taylor A, Oliveira SF, Mazzeu JF. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. *J Pediatr.* 2020; 96(3):279-88.
13. Pedra SR, Zielinsky P, Binotto CN, Martins CN, Fonseca ES, Guimarães IC, et al. Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(5):600-48.
14. Magalhães LP, Guimarães Icb, Melo SL, Mateo Eip, Andalaft RB, Xavier Lfr, et al. Diretriz de Arritmias Cardíacas em Crianças e Cardiopatias Congênitas SOBRAC e DCC – CP. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(1 Suppl 3):1-58
15. França GV. *Medicina Legal*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.

Acute pancreatitis and abdominal vaso-occlusive crisis: a difficult differential diagnosis in sickle cell anemia

Pancreatite aguda e crise vaso-oclusiva abdominal: um diagnóstico diferencial difícil na anemia falciforme

Perla Vicari, Vitor Queiroz, Vera 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)

ABSTRACT

Vascular occlusion in sickle cell disease is a complex process and is responsible for most of the clinical manifestations of the disease. Abdominal pain is an important component of the painful vaso-occlusive crisis. Abdominal pain due to sickle cell vaso-occlusive crisis is often indistinguishable from an acute intra-abdominal disease process such as acute cholecystitis, acute pancreatitis, hepatic infarction, ischemic colitis and acute appendicitis. We describe a case of abdominal pain in sickle cell disease and discuss differential diagnosis between vaso-occlusive crisis and acute pancreatitis.

Keywords: Vascular occlusion; sickle cell anemia; abdominal pain; pancreatitis.

RESUMO

A oclusão vascular na doença falciforme é um processo complexo e responsável pela maioria das manifestações clínicas da doença. A dor abdominal é um componente importante da crise dolorosa vaso-oclusiva. A dor abdominal devido a crise vaso-oclusiva falciforme é muitas vezes indistinguível de um processo de doença intra-abdominal aguda, como colecistite aguda, pancreatite aguda, infarto hepático, colite isquêmica e apendicite aguda. Descrevemos um caso de dor abdominal na doença falciforme e discutimos o diagnóstico diferencial entre crise vaso-oclusiva e pancreatite aguda.

Descritores: Oclusão vascular; anemia falciforme; dor abdominal; pancreatite.

Correspondência:

Perla Vicari
E-mail: vicarp03@gmail.com
Data de submissão: 22/03/2021
Data de aceite: 03/04/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Hematologia do Hospital 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.

INTRODUCTION

Sickle cell disease (SCD) is the most common monogenic disorder, characterized by chronic hemolytic anemia and painful vaso-occlusive crisis (VOC)¹⁻⁴. Vascular occlusion in SCD is a complex process and is responsible for most of the clinical manifestations of the disease. Stress, infection or dehydration cause deoxygenation and consequently falcization of red blood cells that make vaso-occlusion, tecidual ischemia and infarct. Abdominal pain is an important component of the painful VOC. The etiology of abdominal pain in SCD is often difficult to diagnose clinically. Despite the frequent occurrence, diagnostic dilemma, and the need for an accurate, early diagnosis, abdominal pain in sickle cell disease has not been rigorously studied. Pancreatitis is an inflammation of pancreas due to gallstones, alcohol abuse, connective tissue disease, vasculitis or shock. The most common cause is gallstones (40-50%) and the prevalence in general population is 40:100.000 patients. In SCD patients, gallstone has an incidence of 13-45/100.000 patients, with a 10% of hospitalization for abdominal pain in this group. Acute pancreatitis (AP) is rarely included as a cause of abdominal pain in patients with VOC. When it occurs, it may result from biliary obstruction, but in other cases, it may be a consequence of microvascular occlusion that causes ischemia. We describe a case of abdominal pain in SCD and discuss differential diagnosis between VOC and AP^{1-3,5}.

CASE REPORT

A 58-year-old male patient with SCD (HbSS), with abdominal pain in a band like pattern, afebrile, associated with inappetence, nausea and vomiting, progressive worsening and improvement with antalgic position. Patient presented similar pain for 8 days, but with less intensity and improvement with hydration and absence of alcoholic or

drug intake. Blood tests showed Hemoglobin 5.6 g/L, hematocrit 16,1%, white blood count $8.0 \times 10^3/L$ without left shift, platelets $200.0 \times 10^3/L$, lactic dehydrogenase 2205 U/L, alanine aminotransferase 25 U/L, aspartate aminotransferase 70 U/L, alkaline phosphatase 123 U/L, gamma globulin transpeptidase 207 U/L, amylase 1119 U/L and lipase 2313 U/L, urea 223 mg/dL and creatinine 5.3 mg/dL, C-reactive protein 0.34 mg/dL, total bilirubin 3.15 mg/dL and indirect bilirubin 2.04 mg/dL. Doppler ultrasonography of the abdomen showed biliary sludge without acute inflammatory signs and absence of arterial or venous thrombi. Computed angiography of the abdomen and pelvis excluded mesenteric ischemia and showed diffuse densification of the peripancreatic adipose planes without areas of necrosis or intra-pancreatic collection (Figure 1). The patient was treated with conservative treatment, receiving hydration and dialytic support according to demand with excellent resolution of the acute condition.

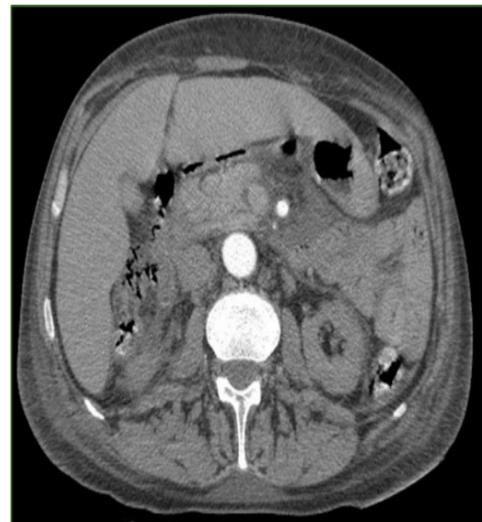


Figure 1 - Computed angiography of the abdomen showing diffuse densification of the peripancreatic adipose planes, without areas of necrosis or intra-pancreatic collection.

DISCUSSION

Abdominal pain is an important component during VOC and AP in SCD, being attributed to sickling, hypercoagulability, capillary engorgement and stasis. The most frequent

causes are acute cholecystitis, opioid constipation, renal papillary necrosis, hepatic sequestration, splenic sequestration, urinary tract infection, peptic ulcer and intestinal ischemia. Acute ischemic pancreatitis is a very rare complication of VOC. The clinical features are indistinguishable from other causes of acute abdomen and represent a diagnostic challenge^{3,5,6}.

Bile sludge, as in the case described, can cause cholestasis or sphincter of Oddi injury, causing edema and biliopancreatic reflux. This process triggers intracellular activation of pancreatic digestive enzymes, although the mechanism is not well understood. Increased intraductal pressure plays a role in the pathophysiology of the disease, since the extent of pancreatic injury is directly related to the duration of ampullary obstruction. In gallstone pancreatitis, the pancreatic homeostasis is altered and the organ damage is mediated by inflammatory cytokines that worsen parenchymal damage and potentially initiate a systemic inflammatory response⁵.

On the other hand, the role of hypoxemic injury and microvessel occlusion in the pathophysiology and clinical manifestations of the intra-abdominal disease process, as in the case of acute pancreatitis, is not well known⁶.

The diagnosis is established based on clinical suspicion, biochemical evidence and radiological findings. In addition to abdominal pain, our patient had elevated serum lipase and CT findings of acute pancreatitis^{3,6}. In this case, there was no evidence of drug, alcohol, trauma, toxin or obstructive etiology and especially the absence of bile duct dilation, suggesting therefore that pancreatitis was probably caused by sickle cell ischemic etiology.

Treatment of pancreatitis as well as VOC is based on hydration, pain control and electrolytic balance³.

Treatment of cholelithiasis is still controversial. Therefore, prophylactic cholecystectomy should be considered, after crises, for

patients with cholelithiasis who are at high risk of developing complications².

Blood transfusion is indicated when hemoglobin is low. When the hemoglobin is high or in critical cases is necessary change transfusion to low HbS under 30% or to avoid hemoglobin above 100 g/L because it can elevate the viscosity and worsen the VOC¹⁻².

CONCLUSION

Abdominal pain due to sickle cell vaso-occlusive crisis is often indistinguishable from an acute intra-abdominal disease process such as acute cholecystitis, acute pancreatitis, hepatic infarction, ischemic colitis and acute appendicitis. Acute pancreatitis of ischemic etiology should be considered as an important differential diagnosis in any patient with SCD presenting abdominal pain, since the early therapeutic approach is crucial for the good evolution of these conditions.

REFERENCES

1. Hasan B, Asif T, Braun C, Bahaj W, Dosokey E, Pauly RR. Pancreatitis in the Setting of Vaso-occlusive Sickle Cell Crisis: A Rare Encounter. *Cureus*. 2017;9(4):e1193.
2. Ahmed S, Siddiqui AK, Siddiqui RK, Kimpo M, Russo L, Mattana J. Acute pancreatitis during sickle cell vaso-occlusive painful crisis. *Am J Hematol*. 2003;73(3):190-3.
3. Ahmed S, Shahid RK, Russo LA. Unusual causes of abdominal pain: sickle cell anemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(2):297-310.
4. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-1573.
5. Njeze GE. Gallstones. *Niger J Surg*. 2013;19(2):49-55.
6. Akingbola TS, Kolude B, Aneni EC, Raji AA, Iwara KU, Aken'Ova YA, Soyannwo OA. Abdominal pain in adult sickle cell disease patients: a nigerian experience. *Ann Ib Postgrad Med*. 2011;9(2):100-4.

Tuberculose urogenital

Urogenital tuberculosis

Mônica Palos Barile, 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 tuberculose é uma infecção frequente no Brasil que pode se apresentar nas formas pulmonar e extrapulmonar. O trato geniturinário é um dos possíveis focos de acometimento. A doença tem maiores chances de se estabelecer em pacientes já imunodeprimidos por outra patologia. **Objetivo:** Relatar um caso de tuberculose urogenital em paciente com quadro de leucemia linfocítica crônica e realizar revisão de literatura sobre o tema. **Relato de caso:** Paciente feminina, 78 anos, com queixa de disúria e polaciúria há 10 meses, com linfocitose em hemogramas, culturas urinárias negativas e sem resolução dos sintomas a despeito do uso de múltiplos antibióticos. Tomografia de abdome e pelve com moderada dilatação pielocalicinal e discreta dilatação ureteral à esquerda sem identificação de fator obstrutivo, associadas a espessamento urotelial difuso desse lado. Pesquisa positiva para BAAR na urina, pressupondo o diagnóstico de tuberculose do aparelho urinário, que possibilitou assim o tratamento correto da afecção e a prevenção de complicações. **Discussão:** A tuberculose urogenital é uma doença de difícil diagnóstico, mais prevalente em homens, apresentando baixa sensibilidade em exames diagnósticos, fatos que divergem do caso apresentado, o que tornou o estudo ainda mais relevante. **Conclusão:** A tuberculose urogenital é uma doença de início insidioso e difícil diagnóstico. Sintomas típicos da tuberculose pulmonar são infrequentes quando há o acometimento urogenital. O diagnóstico é realizado com o isolamento do bacilo da tuberculose na urina. O diagnóstico precoce possibilita não somente intervir na evolução da doença, mas também na prevenção de possíveis complicações.

Descritores: Tuberculose; tuberculose urogenital; tuberculose renal; Mycobacterium.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is a prevalent infection in Brazil that can present itself in pulmonary and extrapulmonary forms, with the genitourinary tract being one of the possible foci of involvement. The disease has greater chances of establishing itself in patients already immunosuppressed by another pathology. **Objective:** To report a case of urogenital tuberculosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia and to review the literature on the subject. **Case Report:** A 78-year-old female patient complaining of dysuria and pollakiuria for 10 months, with lymphocytosis in blood counts, negative urine cultures and no resolution of symptoms despite the use of multiple antibiotics. Tomography of the abdomen and pelvis showing moderate pyelocaliceal dilatation and slight ureteral dilatation on the left side with no obstructive factor identified, associated with diffuse urothelial thickening on this side. The urine test was positive for BAAR, presuming the diagnosis of tuberculosis of the urinary tract, allowing the correct treatment of the pathology and the prevention of complications. **Discussion:** Urogenital tuberculosis is a disease of difficult diagnosis, more prevalent in men, presenting low sensitivity in diagnostic tests, facts that diverge from the case presented, making the study even more relevant. **Conclusion:** Urogenital tuberculosis is a disease of insidious onset and difficult diagnosis. Typical pulmonary tuberculosis symptoms are infrequent when there is urogenital involvement. The diagnosis is made by isolating the tubercle bacillus in urine. Early diagnosis makes it possible not only to intervene in the evolution of the disease, but also to prevent possible complications.

Keywords: Tuberculosis; tuberculosis, urogenital; tuberculosis, renal; Mycobacterium.

Correspondência:

Mônica Palos Barile
E-mail: monicabarile@hotmail.com
Data de submissão: 14/07/2023
Data de aceite: 20/07/2023

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 tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, Bacilo de Koch (BK), de alta prevalência no Brasil, apesar da presença de vários programas nacionais para seu controle ¹.

A doença tem afetado de oito a nove milhões de pessoas e causado cerca de dois a três milhões de mortes por ano no mundo. A maior parte dos casos é registrada nos países mais populosos da Ásia que, juntos, contabilizam mais da metade do total global de casos ²⁻³.

Por muito tempo, acreditou-se que a tuberculose se manifestava apenas em sua forma pulmonar. No entanto, a doença pode ser identificada também em sua forma extrapulmonar, sendo capaz de atingir quaisquer outras partes do corpo por disseminação linfo-hematogênica ⁴. Os pulmões são de fato os principais órgãos comprometidos, mas o acometimento extrapulmonar ocorre em quase de 15% dos casos^{1,5}.

Segundo dados do Ministério da Saúde, no ano de 2021 o número de novos casos de tuberculose pulmonar foi de 72.766, já os novos casos de tuberculose apenas na forma extrapulmonar foi de 9.661 no mesmo período ⁶.

A maioria das pessoas tem resistência à infecção, e isto pode ser associado à capacidade de gerar uma resposta imune eficiente contra o *M. tuberculosis*, mesmo que incapaz de eliminar a infecção por completo. De 10 a 30% dos indivíduos expostos tornam-se infectados, e em apenas 5 a 10% destes casos a tuberculose evolui para sua forma ativa. Estudos estimam que em torno de um terço da população mundial é acometido pela forma latente da tuberculose e estes indivíduos possuem grande quantidade de *M. tuberculosis* no corpo. Nesta fase da contaminação, não há manifestações clínicas e os microrganismos estão metabolicamente inativos ³.

Houve um aumento nos casos de TB a partir da década de 1990, o que tem sido relacionado à epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS). A característica principal da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, do inglês *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), é a destruição contínua dos linfócitos T CD4+, que possuem um papel essencial na resposta imune ao *M. tuberculosis* e no diagnóstico imunológico da TB. Muitos pacientes podem estar em um estado de imunodepressão frente a antígenos específicos do *Mycobacterium*, o que favorece o estabelecimento da doença. Nos indivíduos imunocomprometidos, a TB pode, em vários casos, tornar-se uma doença disseminada, com maior frequência de acometimentos extrapulmonares ³.

Outra doença que pode acarretar um estado de imunodepressão é a leucemia. Pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) são fortemente impactados por complicações infecciosas. Apesar dos avanços nas abordagens terapêuticas para essa doença, as infecções e tumores malignos são as complicações mais comuns e também as principais causas de mortes em pacientes com LLC ⁷⁻⁸. Embora a patogênese da infecção nesses pacientes seja multifatorial, o aumento do risco de infecção decorre principalmente por conta da hipogamaglobulinemia sistêmica. Este é um fator predisponente importante para a infecção em pacientes com doença em estágio inicial e para aqueles tratados com agentes alquilantes convencionais. No entanto, a proporção de pacientes tratados com análogos de purina e anticorpos monoclonais tem aumentado. Como resultado dessa terapia, esses pacientes geralmente apresentam imunodeficiência profunda e sustentada de células T. Consequentemente, o espectro de organismos que causam infecções nesses pacientes está mudando de organismos bacterianos comuns para patógenos oportunistas menos comuns, como *Pneu-*

mocystis, *Listeria*, micobactérias, herpesvírus e *Candida*⁹⁻¹⁰. Ainda assim, apesar do conhecimento comum dos defeitos imunológicos sistêmicos nestes pacientes, existem poucas informações sobre a função imunológica da mucosa. Na população tratada com agentes alquilantes convencionais, infecções comumente ocorrem em locais de mucosa, especialmente no trato respiratório^{7,11}.

As formas de TB extrapulmonar, das mais frequentes para as menos usuais, são a pleural, a ganglionar, a urogenital e a osteoarticular, mas há estudos que apontam variação dessa ordem, ora colocando a forma urogenital (TBUG) em primeiro ou segundo lugar, ora entre as de menor incidência⁴. De acordo com os dados no Ministério da Saúde, no ano de 2021, a forma pleural liderou os casos de tuberculose extrapulmonar, com 3.247 novos diagnósticos, seguida pela ganglionar com 2.026 casos, e a forma geniturinária com 201 novos diagnósticos apenas em sétima posição, após as formas miliar, ocular, meningoencefálica e óssea⁶.

Geralmente, a tuberculose renal é uma seqüela de infecção pulmonar primária prévia, que pode ter ocorrido há vários anos. O comprometimento renal se dá devido à doença geniturinária localizada, ou à disseminação hematogênica dos bacilos, com origem nos pulmões. Ainda assim, encontram-se evidências radiológicas de tuberculose pulmonar em menos de 50% dos pacientes e 10% têm doença ativa. Os bacilos chegam ao rim pela porção cortical, onde se formam múltiplos granulomas concentrados na região justaglomerular e na papila, que causa papilite. A inflamação gera vasoconstrição e edema tecidual localizado, que resultam em uma hipoperfusão local identificável na tomo-

grafia computadorizada (TC) e na ressonância magnética (RM). O que se identifica inicialmente é uma deformidade calicinal, como a dilatação do sistema coletor. A infecção pode se espalhar até os túbulos renais e ainda alcançar a pelve renal, o ureter e a bexiga. A disseminação descendente da infecção para o ureter e a bexiga pode causar estenose e obstrução ureteral, hidronefrose e comprometimento da função renal. Novos focos podem ser formados na região piramidal, e pode haver progressão para necrose papilar^{5,12-14}.

Quadros clínicos de TBUG podem ser bastante variados, o que dificulta o diagnóstico nos estágios iniciais. Inicialmente, a TB urogenital não apresenta sintomas específicos. Dentre os sintomas, podem ser observados mal-estar, polaciúria, noctúria, disúria, hematúria e urgência miccional indolor. Podem também estar presentes outros sinais sistêmicos e não específicos, como febre, perda de peso, suor noturno, anorexia e fraqueza. Pacientes com acometimento de ureteres e bexiga relatam sintomas de trato urinário inferior similares à cistite bacteriana^{1,13,15}.

O diagnóstico da tuberculose urogenital é baseado na presença dos sintomas, nos achados da urinálise (hematúria, leucocitúria sem bacteriúria, proteinúria) e na realização de cultura seriada de urina em busca de evidências de infecção atual ou pregressa pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou Bacilo de Koch (BK). O meio de cultura para micobactérias mais utilizado no Brasil e aprovado pela OMS é o de Löwenstein-Jensen (LJ), um meio sólido à base de ovo. As baciloscopias da urina podem ser contaminadas por *Mycobacterium smegmatis*, um micro-organismo saprófito, próprio das secreções genitais, ou por outras micobactérias ambientais não tu-

Quadros clínicos de TBUG podem ser bastante variados, o que dificulta o diagnóstico nos estágios iniciais. Inicialmente, a TB urogenital não apresenta sintomas específicos.

berculosas, tornando as análises imprecisas. Mesmo assim, no caso de uma suspeita clínica bem fundamentada, a presença de bacilos álcool-ácido resistentes na urina é sugestiva de TB, com a indicação de prova terapêutica enquanto se espera o resultado da cultura, que confirma o diagnóstico. Pode-se utilizar de exames complementares de imagem que incluam a ultrassonografia, urografia excretora e a tomografia computadorizada do trato urinário. Pode-se observar estenoses em todo o sistema coletor, caliectasia assimétrica, calcificação em todo o trato urinário, hidronefrose e contração da bexiga. A confirmação é feita pela demonstração do BK na urina por cultura (padrão-ouro), pesquisa direta de BK ou pesquisa por PCR^{4,13,15-16}.

A forma urogenital da TB é uma das mais graves, visto que seu diagnóstico é de alta complexidade e geralmente é concluído tardiamente, principalmente pelo fato de que as pessoas infectadas manifestam os primeiros sinais depois de longos períodos, variando de 5 a 30 anos, quando então a infecção já pode ter acarretado sequelas importantes⁴. Quando a TB pulmonar e a TB urogenital acontecem simultaneamente, a infecção pode permanecer oculta por um período que varia de 5 a 20 anos até o aparecimento dos primeiros sintomas. Por esse motivo, os pacientes com TBUG têm em sua maioria entre 20 e 50 anos de idade. A prevalência é maior no sexo masculino¹³.

Quanto ao tratamento da TBUG, o esquema atual é similar ao da forma pulmonar, incluindo o uso de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol (RIPE) durante dois meses, seguidos por quatro meses de isoniazida e rifampicina¹³. Em pacientes com estenose ureteral e hidronefrose, é necessária avaliação precoce para colocação de stent (cateter duplo J) ou nefrostomia percutânea. Intervenções cirúrgicas podem ser necessárias.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 78 anos, natural e procedente de São Paulo. Antecedente pessoal de hipotireoidismo, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, em tratamento regular com levotiroxina, furosemida, besilato de anlodipino e atorvastatina.

Em julho de 2022 buscou atendimento médico devido a quadro de disúria e polaciúria (há cerca de 10 meses). No momento do atendimento médico, paciente referia disúria intensa, já em uso de ciprofloxacino há 6 dias. Paciente negava febre e negava isolamento de bactéria causadora da infecção, a despeito de múltiplas culturas e dos vários antibióticos utilizados para infecção urinária nos últimos 10 meses.

Exames laboratoriais à admissão mostraram hemograma com 29.530 leucócitos/mm³, com predomínio de linfócitos (19.195); hemoglobina 9,3 g/dL; plaquetas 146 mil/mm³ e urina tipo 1 com 400.000 leucócitos, bactérias ++ e nitrito negativo. Realizada tomografia de abdome e pelve, evidenciou-se moderada dilatação pielocalicinal e discreta dilatação ureteral à esquerda sem identificação de fator obstrutivo, associadas a espessamento urotelial difuso deste lado.

Em revisão de exames prévios, foi encontrada presença de linfocitose em exames laboratoriais desde 2018, com anemia leve associada, sem plaquetopenia. Após a avaliação pela equipe de Hematologia, realizada ponta de dedo com evidência de linfócitos maduros na periferia com manchas de Gumprecht, constatando quadro provável de LLC, que foi confirmada posteriormente em exame de imuno-histoquímica.

A paciente recebeu ainda, durante a internação hospitalar, avaliação pela equipe de Ginecologia para investigação de sintomas recorrentes e persistentes de disúria, sem alterações ginecológicas que justificassem a sintomatologia clínica.

Conforme revisão de história clínica e prontuário da paciente: sintomas urinários crônicos em paciente idosa, possivelmente imunodeprimida pela LLC, e exames negativos de cultura urinária, sendo suspeitado de TBUG.

Dessa maneira, solicitada pesquisa de BAAR em urina, apresentando positividade na segunda e na terceira amostras coletadas.

Avaliada pela equipe de Urologia, foi optado pela passagem de duplo J previamente ao início do tratamento com esquema RIPE, devido ao risco de estenose das vias urinárias após início do tratamento.

Após 15 dias de internação, a paciente recebeu alta em uso de esquema RIPE, com seguimento ambulatorial.

DISCUSSÃO

A TB geniturinária é uma manifestação grave de tuberculose extrapulmonar, com evolução insidiosa, quase sempre tardia, que apresenta longo período de latência. A progressão da doença é bastante lenta e as lesões renais geralmente aumentam junto com o aparecimento dos primeiros sintomas ^{4,13,17}.

Durante a bacilemia após a primoinfecção, o *M. tuberculosis* é filtrado pelos glomérulos do córtex renal, dando origem a múltiplos pequenos granulomas que tendem a regredir inicialmente, mas que podem reativar-se de 5 a 30 anos mais tarde. Durante o período de latência da TB, os pacientes podem apresentar problemas miccionais crônicos, que são típicos, porém não específicos da TB renal. Nestes casos, quadros de hematúrias inexplicadas, disúrias, nictúrias e polaciúrias prolongadas, piúrias assépticas e, especialmente, repetição injustificada de infecções urinárias, devem ser acuradamente investigados. Da mesma forma, casos de urina ácida, com leucocitúria ou hematúria, com uroculturas repetidamente negativas, devem ser investigados antes que se apresente o comprome-

timento do estado geral, com dor lombar ou abdominal e os sintomas urinários graves das formas avançadas, como ocorreu com a paciente do estudo ⁴.

Pesquisas apontam que a prevalência da doença é observada principalmente em indivíduos do gênero masculino, sendo mais frequente em adultos com idade entre 20 e 50 anos, fatos que divergem da paciente em relato, sendo a mesma do gênero feminino, com mais de setenta anos ao início dos sintomas. A tuberculose genital geralmente é acompanhada de tuberculose urinária em homens, condição rara em mulheres ^{13,17}.

A tuberculose que envolve o rim e o sistema urológico acomete principalmente o sistema coletor urinário e, menos comumente, o parênquima renal ¹⁸. A TBUG provoca uma série de alterações patológicas, sendo comuns lesões calcificadas clássicas, necrose papilar e estenoses. A formação de granulomas corticais, nefrite intersticial, estreitamentos pieloinfundibulares e hidronefrose são algumas das consequências da evolução da doença, além de autonefrectomia caracterizada por extensa calcificação, e abscesso perinéfrico. Em fases mais avançadas podem ser constatadas uropatia obstrutiva, infertilidade, perda da função renal e hipertensão refratária ^{1,5,15}.

Com respeito às manifestações clínicas, o quadro da paciente em questão sugeriu acometimento de ureteres e bexiga, sendo observados sintomas de trato urinário inferior análogos aos de cistite bacteriana, como disúria e polaciúria.

Conforme relato de literatura, é incomum descobrir e diagnosticar as formas extrapulmonares de TB, seja pela pouca quantidade e frequência de casos, ou pelo desconhecimento da afecção por parte dos profissionais ¹³. A paciente foi tratada para infecções urinárias de repetição com persistência dos sintomas.

O diagnóstico da tuberculose urinária pode ser suspeitado em pacientes com manifestações clínicas e exame de urina com leucocitúria persistente na ausência de bacteriúria (piúria estéril) ou na presença de hematúria⁸. Dessa maneira, no caso relatado, diante ao exame de urina de rotina realizado, em que se evidenciou leucocitúria e urocultura negativa, uma das hipóteses levantadas foi a tuberculose urogenital.

Os métodos de diagnóstico mais usados atualmente incluem baciloscopia, cultura microbiológica, radiografia de tórax, e o teste intradérmico com o derivado protéico purificado. Contudo, estas técnicas não têm gerado conclusões satisfatórias para significativamente haver diminuição das incidências da tuberculose³. As baciloscopias de urina, por exemplo, são negativas na maioria dos pacientes com tuberculose urinária, não são confiáveis, fato que torna o caso em questão relevante pela rápida positividade em exames diagnósticos^{13,17}.

As culturas microbiológicas de urina, por sua vez, têm significado diagnóstico maior. São geralmente empregadas em casos pulmonares suspeitos, após resultados negativos em baciloscopia. Através da cultura é possível detectar e isolar a micobactéria, identificar o complexo isolado, e determinar a sensibilidade do microorganismo aos quimioterápicos para TB. Apesar de sua importância, este é um processo mais demorado, por conta do tempo de crescimento do bacilo, que pode levar de 15 a 20 horas. Além disso, o teste pode não apresentar 100% de positividade^{3,17}.

De toda forma, a presença de BAAR na urina é um forte indício de TB diante de uma suspeita clínica bem sustentada, com a indicação de prova terapêutica para a TB geniturinária, enquanto se aguardam os resultados da cultura, assim como aconteceu com a paciente em questão, a qual após o

segundo exame de BAAR positivo teve o tratamento iniciado, enquanto o exame de cultura seguia em andamento¹³.

O tratamento medicamentoso da TBUG é semelhante ao da forma pulmonar. Em pacientes com estenose ureteral e hidronefrose, a colocação precoce de duplo J ou nefrostomia percutânea pode ser necessária, como no caso relatado.

Assim como descrito em literatura, pacientes com quaisquer tipos de imunodepressão apresentam maior incidência de processos infecciosos. Pacientes com LLC apresentam grande incidência de infecção como complicação da doença avançada e há relatos de caso de contaminação por diversos organismos, entre eles o *Mycobacterium tuberculosis*⁸. Tendo em vista que a paciente em questão apresentava LLC ao diagnóstico de TBUG, investiga-se uma correlação entre o processo infeccioso e a neoplasia.

CONCLUSÃO

O número de casos de tuberculose tem aumentado, assim como as formas de tuberculose extrapulmonar. A tuberculose urogenital especificamente tem sido um verdadeiro desafio na área das ciências médicas. É um assunto pouco explorado no meio científico. O diagnóstico é bastante incomum, e a forma como a infecção se manifesta, bem como sua gravidade, possuem características diversas de acordo com as particularidades de cada paciente.

A tuberculose na região do abdome pode ser confundida com diversas outras condições ou doenças infecciosas. É de grande importância que a hipótese de tuberculose seja considerada como diagnóstico diferencial na presença de sintomas urinários e de piúria estéril. A detecção atrasada de tuberculose urogenital pode aumentar significativamente

a gravidade da doença. O diagnóstico precoce possibilita estabelecer terapia específica para o controle da infecção e atenuação dos sintomas, o que minimiza a possibilidade de possíveis complicações.

Para conter o avanço da tuberculose no mundo é necessário, cada vez mais, o diagnóstico precoce e o tratamento efetivo.

REFERÊNCIAS

1. Dharmapalan A, Vijaykumar R, Bhoopal S. Renal tuberculosis presenting as thigh abscess. *Indian J Surg*. 2013;75(Suppl 1):446-48.
2. Rodrigues NJ, Viana L, Mansur JB, Tedesco-Silva H, Pestana JO. Tuberculose genitourinária: uma apresentação rara de uma infecção ainda frequente nos doentes transplantados renais. *J Bras Nefrol*. 2017;39(2):224-28.
3. Teixeira HC, Abramo C, Munk ME. Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success. *J Bras Pneumol*. 2007;33(3):323-34.
4. Napoli AE, Mendes FD, Lino CM, Dias HC, Reis LG, Reis LF, Dias A. Tuberculose urogenital: um diagnóstico desafiador. *Comun Ciênc Saúde*. 2011;22(Suppl 1):S13-S20.
5. Rocha EL, Pedrassa BC, Bormann RL, Kierszenbaum ML, Torres LR, D'Ippolito G. Tuberculose abdominal: uma revisão radiológica com ênfase em achados de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Radiol Bras*. 2015;48(3):181-91.
6. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net [Internet]. 2023 [citado 2023 Jul 20]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tubercbr.def>
7. Morrison VA. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 1998;25(1):98-106.
8. Robertson TI. Complications and causes of death in B cell chronic lymphocytic leukaemia: a long term study of 105 patients. *Aust N Z J Med*. 1990;20(1):44-50.
9. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 2006;33(2):240-9.
10. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010;23(1):145-53.
11. Chandra A, Rao N, Malhotra KP. Renal tuberculosis in an imatinib-treated chronic myeloid leukemia. *Braz J Nephrol*. 2020;42(3):366-69.
12. Ranchod AI. Renal tuberculosis [Internet]. *Radiopaedia* 2023 [citado 2023 Ago 15]. Disponível em: <https://radiopaedia.org/articles/renal-tuberculosis>.
13. Costa AC, Machado TS, Lopes JP, Motta PG, Oliveira ME, Santos LF, et al. Tuberculose Renal: relato de caso. *Braz J Surg Clin Res*. 2020;30(3):75-79.
14. Medlar EM, Spain DM, Holliday RW. Post-mortem compared with clinical diagnosis of genito-urinary tuberculosis in adult males. *J Urol*. 1949;61(6):1078-88.
15. Mendonça JL, Hannusch, DC, Woytovetch CA, Rossi FS, Lopes LM, Zanatta P. Tuberculose urinária: um importante diagnóstico diferencial.

Relato de caso. In: II Congresso Brasileiro de Medicina Hospitalar – II CBMH [Blucher Medical Proceedings; vol.1, num.5]. São Paulo: Blucher; 2014. p.93.

16. Figueiredo AA, Lucon AM, Arvellos AN, Ramos CO, Toledo AC, Falci Jr R, et al. A better understanding of urogenital tuberculosis pathophysiology based on radiological findings. *Eur J Radiol.* 2010;76(2):246-57.

17. Altintepe L, Tonbul HZ, Ozbey I, Guney I, Odabas AR, Cetinkaya R, et al. Urinary tuberculosis: ten years' experience. *Ren Fail.* 2005;27(6):657-61.

18. Chapagain A, Dobbie H, Sheaff M, Yaqoob MM. Presentation, diagnosis, and treatment outcome of tuberculous-mediated tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2011;79(6):671-77.

Doença de Creutzfeldt-Jakob

Creutzfeldt-Jakob disease

Beatriz Marques dos Santos, Ana Luisa Rosas Sarmiento
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 doença de Creutzfeldt-Jakob é rara e fatal. Acomete o sistema nervoso central e é caracterizada por demência rapidamente progressiva, associada à ataxia, mioclonias e mutismo acinético. Contudo, há uma ampla variedade de apresentações clínicas, tornando o diagnóstico um desafio. A sobrevida varia em torno de meses, com um prognóstico reservado e sem tratamento atual eficaz que altere a mortalidade. Nesta revisão, relata-se o caso de um paciente com quadro característico da doença de Creutzfeldt-Jakob e alterações típicas em exames complementares. O objetivo desta revisão é discutir os aspectos mais relevantes da doença, bem como as atualizações sobre biomarcadores diagnósticos e tratamento.

Descritores: Síndrome de Creutzfeldt-Jakob; demência; doenças priônicas.

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob disease is rare and fatal. It affects the central nervous system and is characterized by rapidly progressive dementia, associated with ataxia, myoclonus and akinetic mutism. However, there is a wide variety of clinical presentations, making diagnosis challenging. Survival varies around months, with a poor prognosis and no current effective treatment that alters mortality. In this review, we report the case of a patient with characteristic features of Creutzfeldt-Jakob disease and typical changes in complementary exams. The objective of this review is to discuss the most relevant aspects of the disease, as well as updates on diagnostic biomarkers and treatment.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob Syndrome; dementia; prion diseases.

Correspondência:

Beatriz Marques dos Santos
E-mail: bmarques09@gmail.com
Data de submissão: 20/01/2023
Data de aceite: 25/09/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino -
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), inicialmente descrita em 1920 por Hans Creutzfeldt e Alfons Jakob, faz parte de um grupo de doenças degenerativas, raras e fatais, do sistema nervoso central, conhecidas como encefalopatias espongiformes transmissíveis ou doenças priônicas (DP), que afetam tanto humanos quanto animais ¹.

O príon, termo derivado do inglês *proteinaceous infectious particle*, é uma isoforma patogênica que se origina após conversão da proteína priônica normal. A deposição da partícula priônica anormal no sistema nervoso central é o cerne da fisiopatologia da DCJ. Promovem novas conversões da proteína normal em príons e perpetuam a reação. O mecanismo que desencadeia essa alteração conformacional ainda não é bem estabelecido. Contudo, o resultado do acúmulo do príon anormal é uma intensa degeneração neuronal, gliose e alteração espongiforme, evidenciada principalmente em estudo anatomopatológico².

As características clínicas da DCJ são diversas e inespecíficas, cursam com sintomas neurológicos e psiquiátricos, como demência rapidamente progressiva, sinais extrapiramidais, ataxias e mioclonia ³.

CASO CLÍNICO

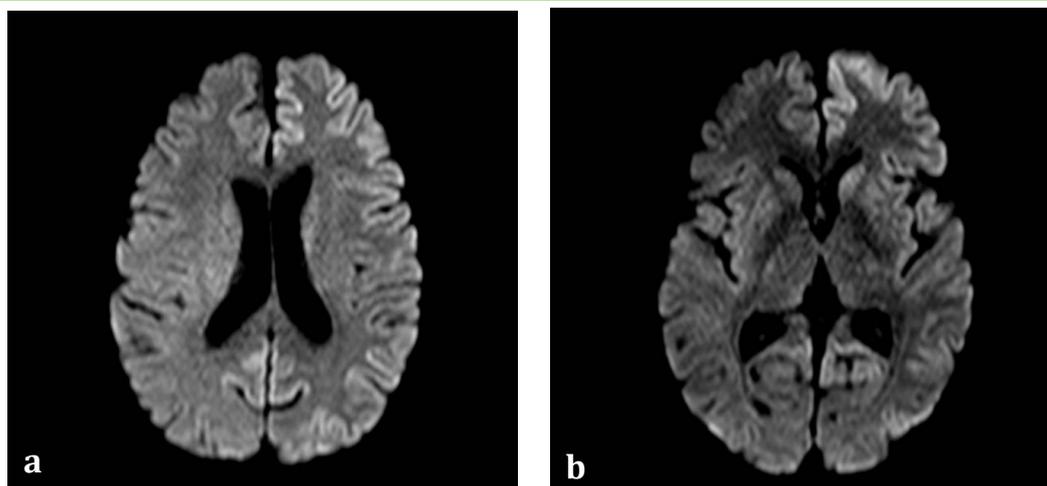
Paciente de 48 anos, sexo masculino, funcionário de contabilidade com ensino superior completo, iniciou quadro de alteração comportamental com mudança do humor, hipobulia, apatia e hipomimia. Após três meses, passou a apresentar quadro cognitivo mnéstico para fatos recentes, associado à dificuldade para deambular e instabilidade postural. No mesmo mês, devido a quadro de confusão mental, foi internado em serviço médico, e passou a apresentar alucinações visuais e auditivas complexas, em

que via e conversava com os filhos que não estavam presentes. Recebeu alta em uso de antipsicóticos. Realizou ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio ambulatorial, que não evidenciou quaisquer alterações e foi encaminhado novamente à internação devido à persistência dos sintomas, além de piora da agitação psicomotora. Como antecedentes pessoais, apresentava hipertensão arterial sistêmica e transtorno de ansiedade. Não apresentava quaisquer outros antecedentes psiquiátricos e fazia uso de losartana, clonazepam e escitalopram para tratamento das comorbidades existentes.

Na avaliação, paciente estava sonolento, desatento e desorientado em tempo e espaço. Apresentava afasia com redução de fluência, repetição prejudicada e compreensão preservada apenas para comandos simples, além de apraxia ideomotora e sinais de reflexos primitivos como *grouping* e *grasping*. O exame de motricidade, reflexos tendinosos profundos, sensibilidade superficial e nervos cranianos não apresentavam alterações.

Na RNM de crânio foram observados focos de aumento de sinal na sequência em difusão na superfície cortical dos lobos frontais, parietal e superfície lateral do hemisfério cerebral esquerdo, assim como na porção posterior dos giros do cíngulo, bilateralmente, além de aumento do sinal no corpo estriado na profundidade do hemisfério cerebral esquerdo.

A seguir, na figura 1 (imagens a e b), consta a reprodução de exame de ressonância magnética de crânio, onde são observados focos de aumento do sinal na sequência pesada em difusão na superfície cortical dos lobos frontal e parietal na superfície lateral do hemisfério cerebral esquerdo, assim como na porção posterior dos giros do cíngulo bilateralmente. Há ainda aumento do sinal no corpo estriado na profundidade do hemisfério cerebral esquerdo.



Figuras 1 (imagens a e b) - Exame de ressonância nuclear magnética de crânio.

Foi realizado eletroencefalograma (EEG) que mostrava um padrão periódico curto com períodos de paroxismos, presença contínua de atividade epileptiforme por ondas agudas e ondas lentas agudizadas de projeção centro parietal esquerda e parieto occipital direita.

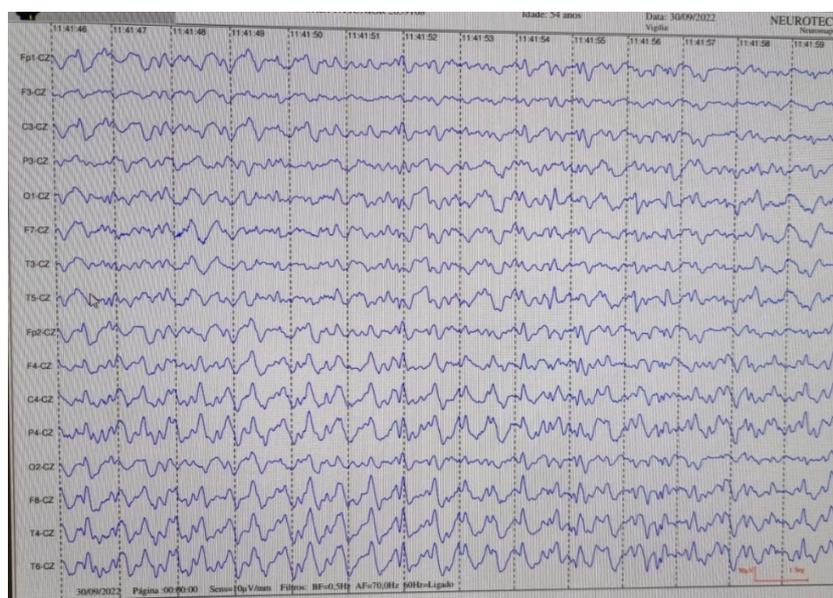


Figura 2 - Eletroencefalograma realizado em paciente sedado.

O exame de rotina do líquido teve um discreto aumento de proteínas, sem outras alterações, com leucócito 1/mm³, proteínas 52 mg/dL e glicose 80 mg/dL. Contudo, exames com maior sensibilidade e especificidade demonstraram alterações sugestivas de DCJ, com aumento expressivo das proteínas Tau, proteína 14-3-3 e a detecção do príon pelo método RT QuIC (*real time quaking induced conversion*).

O paciente evoluiu com grave instabilidade postural, mioclonias difusas globalmente e mutismo acinético ao longo da internação. Foi medicado com fármacos anticrise e outros sintomáticos. Foi a óbito seis meses após o início dos sintomas e três meses após a realização da hipótese diagnóstica.

DISCUSSÃO

Formas Clínicas - A DCJ tem uma incidência de 1 a 2 casos novos a cada 1 milhão de habitantes no mundo por ano. No Brasil, apenas 54 casos foram descritos entre 2005 e 2014. Pode apresentar-se

de quatro formas clínicas diferentes: esporádica, genética, familiar e iatrogênica ¹.

A forma esporádica, que não tem relação com uma fonte infecciosa ou evidência de doença familiar, é a variante prevalente com 85% dos casos. A DCJ esporádica (DCJe) resulta em média de sobrevida de 3.5 - 6 meses com incidência de 1 caso para cada 1.5 milhões de indivíduos ao ano. Em uma análise de 104 casos de pacientes com DCJ, foi visto que os sintomas de demência rapidamente progressiva, distúrbios visuais, ataxia cerebelar e mutismo acinético eram os mais comuns ⁴.

A forma genética da DCJ está associada à mutação do gene E200K. Geralmente se apresenta em idade mais precoce, com sobrevida e duração da doença mais longa (aproximadamente 15 meses). Os sintomas, contudo, são similares aos da DCJe ⁵.

A forma variante da DCJ (DCJv) é considerada atualmente a mais rara, adquirida pela ingestão de carne bovina contaminada por príons. Descrita pela primeira vez entre 1995 e 1996 após a identificação de uma epidemia no Reino Unido devido à ingestão do gado de ração contaminada pelo prion *scrapie* (derivado de ovinos). Ficou conhecida popularmente como a doença da vaca louca. Desde então, há a proibição de uso de animais ou derivados destes na produção da ração para outros animais. O pico da incidência da DCJ foi ao final da década de 90, principalmente nos países europeus em que a carne contaminada foi comercializada. Não existem casos descritos de DCJv no Brasil. O quadro clínico tem predominância de alteração comportamental e distúrbios psiquiátricos, com evolução também em meses. A presença do sinal do pulvinar (hipersinal nessa região na RNM na sequência T2, FLAIR e difusão) é uma característica altamente sensível para a DCJv. Já o EEG não evidencia os complexos periódicos característicos de ondas agudas, que são observados na DCJe. No estudo

anatomopatológico a DCJv é caracterizada por placas floridas, uma placa amiloide fibrilar cercada por vacuolização. Até março de 2021, um total de 232 casos de DCJv foram identificados em 12 países ou territórios na Europa, EUA, Oriente Médio e Ásia ⁵.

Devido ao avanço das técnicas diagnósticas e do controle sanitário, houve a diminuição expressiva da incidência da DCJ iatrogênica. Ela se dá substancialmente por contaminação pela manipulação de tecidos infectados, como cirurgias, biópsias, bem como há casos relatados após enxertos e transplantes de órgãos como córnea, hipófise de cadáveres para hormônio do crescimento, principalmente antes de 1985 ou usando dura máter em neurocirurgias antes de 1992. Há ainda descrição de casos da DCJ iatrogênica devido à transfusão de hemoderivados infectados ⁶.

Além da variedade das apresentações clínicas, o desconhecimento sobre a doença e a limitação dos testes tornam necessária a alta suspeição para os diagnósticos diferenciais em quadros de demência rapidamente progressiva. Um caso relatado nos Estados Unidos exemplifica o desafio diagnóstico de DCJ, em que depois de excluídas diversas etiologias, a hipótese da doença priônica foi aventada com a combinação de características clínicas, eletroencefalográficas e com o aumento da proteína 14-3-3 no líquido. A RNM de crânio, apesar de evidenciar o padrão cortical em fitas, não demonstrou inicialmente qualquer alteração ⁷.

Alguns casos cursam com mais dificuldade no diagnóstico, principalmente quando a apresentação é atípica, conforme demonstrado em revisão realizada pelo *National Prion Clinic* em Londres, com o objetivo de relatar as doenças que poderiam mimetizar a DCJ. O estudo mostrou que apresentações cognitivas puras (15%) são mais confundidas com formas rápidas da doença de Alzheimer, demência frontotemporal ou demência com corpos de

Lewy. Já as apresentações atáxicas (10%) são mais associadas à DCJ adquirida e podem ter como diagnóstico diferencial distúrbios que acometem as vias cerebelares, incluindo condições vasculares, neoplásicas, paraneoplásicas ou inflamatórias ⁶.

A variante de Heidenhain tem como manifestação clínica clássica a cegueira cortical, devido ao envolvimento do córtex parieto-occipital. Sintomas visuais isolados também podem ocorrer, com redução de acuidade visual, percepção de cores ou estruturas, defeitos de campo visual como hemianopsia e agnosia visual. A progressão da doença tende a ser mais rápida que as outras apresentações de DCJ e frequentemente se apresenta a oftalmologistas como um distúrbio ocular, por exemplo, suspeita de catarata ^{6,8}.

Diagnóstico

Apesar dos avanços nos métodos, o diagnóstico definitivo baseia-se no estudo histopatológico e requer biópsia cerebral ou autópsia. Aquela é invasiva e pouco prática. Pode ainda ocorrer transmissão da doença de forma iatrogênica para o cirurgião ou patologista. Outros métodos não invasivos como EEG, RNM e análise de coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) corroboram a hipótese ⁹.

Os achados ao EEG são complexos generalizados, síncronos, de ondas agudas e lentas de recorrência quase periódica, geralmente em 3 a 4 Hz. Essas alterações podem ocorrer por outras condições como toxicidade por lítio, distúrbios tóxico-metabólicos e algumas formas de epilepsias. Apesar de inespecíficos, os achados são comuns e característicos na DCJ ⁹.

As alterações típicas encontradas na RNM são alto sinal na sequência de difusão e no FLAIR em regiões do córtex cerebral, formando as “fitas corticais”, nos núcleos da base e tálamo. A RNM é um método não invasivo com sensibilidade de 91% e especificidade de 97% para o diagnóstico de DCJ. Outras

doenças, como as encefalites autoimunes e epilepsias focais, podem apresentar imagens semelhantes às encontradas em DCJ. A ressonância nuclear magnética pode apresentar esses achados mesmo em estágios iniciais da doença, o que é útil na investigação quando os casos clínicos são atípicos ⁹.

Um estudo de coorte multicêntrico realizado em 4 países com 647 indivíduos revisou os critérios diagnósticos para DCJ e incorporou a eles o RT-Quic e padrão de fitas corticais na RNM de crânio. Eles demonstraram que os novos critérios sugeridos eram significativamente mais sensíveis sem perder especificidade, chegando a quase 97,8% de sensibilidade quando todas as investigações foram realizadas, o que resultou em melhora de 21,5% na verificação de caso ante morte em comparação com critérios anteriores ¹⁰.

Biomarcadores de suporte, como Tau total alto no LCR, podem ajudar no processo diagnóstico. O desenvolvimento recente e clínico da aplicação do RT-QuIC constituiu grande avanço para maior acurácia no diagnóstico pré-morte de CDJ. Apesar das inovações quanto aos exames laboratoriais, existem ainda obstáculos na consolidação prática deles. O custo financeiro ainda é alto, os subtipos das formas de CDJ não são esclarecidos pelos exames atuais, ainda há indisponibilidade do RT-QuIC e protocolos precisam ser criados para tornar o atendimento mais homogêneo ¹¹.

Tratamento e Prognóstico

Ensaio e revisões sistemáticas avaliaram agentes como flupirtina, quinacrina, doxiciclina e pentosano polissulfato. O primeiro estudo randomizado foi com uso da flupirtina, que não mostrou eficácia em tempo de sobrevivência, mas retardou o declínio cognitivo. Outro estudo em um pequeno número de pacientes com doença de Creutzfeldt-Jakob mostrou evidências fracas de que a doxiciclina, quando usada no início do curso da doença, pode retardar

o curso clínico. Um estudo com anticorpo monoclonal totalmente humanizado (PRN100) foi realizado com cinco pacientes com DCJe e um paciente com DCJ iatrogênica. Infelizmente, todos os pacientes apresentaram maior progressão de declínio neurológico e sem significância estatística de efeitos positivos do tratamento foram observados¹².

Alguns obstáculos ocorrem na realização de mais estudos para tratamento da DCJ, como a ausência ou uniformização de escalas para o monitoramento da progressão da doença, o curso rápido da evolução, e também o fato de que o diagnóstico frequentemente é feito em estágios médios ou tardios da doença e falta de biomarcadores que permitam um diagnóstico mais precoce¹².

O prognóstico da doença ainda é de alguns meses (em média seis meses) desde o início dos sintomas. A doença é de notificação compulsória no Brasil.

CONCLUSÃO

Paciente jovem, previamente funcional, que evoluiu em um mês com desorientação, alucinações, alteração comportamental e instabilidade de marcha. Inicialmente foi levantada a hipótese de encefalite de provável etiologia autoimune ou paraneoplásica. Após exclusão de causas infecciosas, foi optado por pulsoterapia com metilprednisolona por cinco dias, sem melhora do quadro. O exame de imagem com ressonância nuclear magnética de crânio evidenciou alteração de sinal em T2 e restrição à difusão em nível cortical. Durante a internação, o paciente passou a apresentar mioclonias que potencializou a hipótese de doença de Creutzfeldt-Jakob. O eletroencefalograma realizado mostrou também padrão de ondas periódicas curtas. Os exames laboratoriais realizados no líquido foram sugestivos de doença de Creutzfeldt-Jakob com proteína Tau aumentada, e detecção do príon pelo RT-QuIC. O paciente evoluiu

com piora cognitiva progressiva a despeito da terapia instituída com sintomáticos. Como exposto, o diagnóstico definitivo é dado somente com biópsia cerebral. Entretanto, a análise conjunta da apresentação clínica, exames físicos e achados complementares nos exames sugerem fortemente o diagnóstico de doença de Creutzfeldt-Jakob. Devido à variabilidade de apresentações clínicas, novos biomarcadores têm sido desenvolvidos para facilitar o diagnóstico em vida com boa acurácia. Apesar do prognóstico reservado da doença, novos tratamentos também são estudados, porém, ainda não há terapêutica eficaz que reduza a mortalidade da doença. Ainda há muito a ser compreendido e avanços são necessários para melhores desfechos.

REFERÊNCIAS

1. Carneiro AA, Esmeraldo MA, Silva DE, Ribeiro EM. Creutzfeldt-Jakob disease: literature review based on three case reports. *Dement Neuropsychol.* 2022;16(4):367-72.
2. Barnwall S, Jha G, Sola SC, Anand P, Shariff S. Creutzfeldt-Jakob Disease: A Case Report and Literature Review for Understanding the Big Picture. *Cureus.* 2022;14(11):e31303.
3. Mackenzie G, Will R. Creutzfeldt-Jakob disease: recent developments [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Res.* 2017;6(F1000 Faculty Rev):2053.
4. Qi C, Zhang JT, Zhao W, Xing XW, Yu SY. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: a retrospective analysis of 104 cases. *Eur Neurol.* 2020;83(1):65-72.
5. Watson N, Brandel JP, Green A, Hermann P, Ladogana A, Lindsay T, et al. The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(6):362-79.
6. Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. *Pract Neurol.* 2017;17(2):113-21.

7. McWhorter Y. Case report: challenges in making the diagnosis of sporadic creutzfeldt-jakob disease. *J Emerg Crit Care Med.* 2021;5:39.
8. Mendonça LF, Saffi PM, Martini LL, Farage L, Camargos EF. Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob disease in Brazil: a case report. *Geriatr Gerontol Aging.* 2020;14(1):71-75.
9. Zerr I. Laboratory Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. *N Engl J Med.* 2022;386(14):1345-50.
10. Watson N, Hermann P, Ladogana A, Denouel A, Baiardi S, Colaizzo E, et al. Validation of Revised International Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network Diagnostic Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Jama Netw Open.* 2022;5(1):e2146319.
11. Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(3):235-46.
12. Zerr I. Investigating new treatments for Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2022;21(4):299-300.

Associação entre necrose de língua e maculopatia na arterite de células gigantes

Association between tongue necrosis and maculopathy in giant cell arteritis

Nathalie Stéphanie Meneguette, Weldon Silva de Castro, Lucas Nocetti Botini, Eric Pinheiro de Andrade
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)



Figura 1 – Necrose de língua consequente a arterite de células gigantes

RESUMO

Introdução: A arterite de células gigantes é uma vasculite crônica e sistêmica de vasos de grande e médio calibre que geralmente afeta a faixa etária acima de 50 anos, com maior incidência em países escandinavos e descendentes do norte da Europa. O objetivo deste artigo é apresentar um caso de necrose de língua seguido de maculopatia média aguda paracentral associadas a arterite de células gigantes e mostrar a importância da análise multimodal para o diagnóstico. **Relato do caso:** Mulher, 73 anos de idade, com baixa da acuidade visual em ambos os olhos após 15 dias de evolução de necrose de língua, parcial e dolorosa. O exame do fundo do olho e tomografia de coerência óptica evidenciaram múltiplas lesões hiper-reflexivas em forma de banda limitadas ao nível da camada nuclear interna, com lesões cinzentas na posição parafoveal. **Discussão:** A literatura evidencia a associação de necrose de língua e arterite de células gigantes em mulheres idosas com incidência de 12 mulheres para um homem. Esse relato apresenta alterações fundoscópicas e da tomografia de coerência óptica de maculopatia média aguda paracentral, sendo sua etiologia diretamente relacionada à isquemia do plexo capilar profundo na arterite de células gigantes. Embora a necrose de língua e maculopatia média aguda paracentral sejam manifestações iniciais incomuns, elas são “sinais de alerta” para o diagnóstico precoce e tratamento da arterite de células gigantes.

Descritores: Arterite de células gigantes; vasculites; vasculite sistêmica; degeneração macular.

Correspondência:

Nathalie Stéphanie Meneguette
E-mail: nathi_meneguette@hotmail.com
Data de submissão: 19/05/2023
Data de aceite: 10/10/2023

Trabalho realizado:

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

ABSTRACT

Introduction: Giant cell arteritis is a chronic and systemic vasculitis of large and medium-sized vessels, generally affecting the age group over 50 years, with a higher incidence in scandinavian countries and those of northern European descent. The objective of this article is to present a case of tongue necrosis followed by paracentral acute medial maculopathy associated with giant cell arteritis and show the importance of multimodal analysis for diagnosis. **Case report:** Woman, 73 years old, with reduced visual acuity in both eyes after 15 days of painful partial tongue necrosis. Examination of the fundus of the eye and optical coherence tomography showed multiple band-shaped hyper-reflective lesions limited to the level of the inner nuclear layer, with gray lesions in the parafoveal position. **Discussion:** The literature shows the association of tongue necrosis and giant cell arteritis in elderly women with an incidence of 12 women for one man. This report presents fundoscopic and optical coherence tomography changes in paracentral acute medial maculopathy, with its etiology directly related to ischemia of the deep capillary plexus in giant cell arteritis. Although tongue necrosis and paracentral acute medial maculopathy are uncommon initial manifestations, they are “warning signs” for early diagnosis and treatment of giant cell arteritis.

Keywords: Giant cell arteritis; vasculitis; systemic vasculitis; macular degeneration.

INTRODUÇÃO

A arterite de células gigantes (ACG) é uma vasculite crônica e sistêmica de vasos de grande e médio calibre. Geralmente afeta a faixa etária acima de 50 anos, com maior incidência encontrada em países escandinavos e descendentes do norte da Europa. Clinicamente pode haver febre, claudicação mandibular e cefaléia temporal. Quase dois terços desenvolvem

sintomas oculares e até 30% têm perda visual permanente. Sintomas menos comuns incluem disfagia, tosse, perda auditiva e necrose da língua (NL)¹⁻¹⁰.

A NL é uma ocorrência rara devido ao extenso suprimento sanguíneo colateral da língua. Embora a ACG seja a principal causa de NL, outras etiologias menos comuns devem ser excluídas, como carcinoma, embolia, uso de drogas, radiação, sífilis, tuberculose, quimioterapia, entre outras¹⁻⁵.

O mecanismo mais comum de perda visual na ACG é a neuropatia óptica arterítica anterior devido ao envolvimento vascular das artérias ciliares posteriores curtas, seguida de oclusão da artéria central da retina (OCR) e neuropatia óptica isquêmica posterior (NOIP), resultante do envolvimento da artéria oftálmica e seus principais ramos⁶⁻¹⁰.

A maculopatia média aguda para central (PAMM) é um achado relativamente novo da tomografia de coerência óptica (OCT), definida por lesões parafoveais branco-acinzentadas localizadas na camada média da retina. Estudos recentes mostram associação importante com ACG.

OBJETIVO

O objetivo deste artigo é apresentar um novo caso de NL seguido de PAMM como a estreita da ACG e mostrar a importância da análise multimodal para o diagnóstico desafiador.

RELATO DE CASO

Uma mulher de 73 anos apresentou história de perda de visão em ambos os olhos após 15 dias de evolução de NL parcial dolorosa (Figura 1).

No exame inicial, a acuidade visual de melhor correção (AVMC) era de 20/40 no olho direito (OD) e 20/400 no olho esquerdo (OE), com defeito difuso nos campos visuais de

confrontação no OE. As pressões intraoculares eram de 9mmHg em OD e 11mmHg em OE. Reflexo pupilar e biomicroscopia anterior normais em ambos os olhos. Retinografia e Tomografia de Coerência Óptica (OCT) (Cirrus 5000, Zeiss, MN) da mácula mostraram múltiplas lesões hiper-reflexivas em forma de banda limitadas ao nível da camada nuclear interna (CNI), com lesões cinzentas na posição parafoveal na refletância do infravermelho próximo imagiologia. A ressonância magnética (RM) do cérebro foi normal. A elevação da proteína C reativa (PCR) e da sedimentação eritrocitária (VHS) (166mg/dL e 87 mm/h, respectivamente) foi concordante com um processo inflamatório agudo. Em interrogação adicional, a paciente relatou dores de cabeça nas últimas semanas. Negava claudicação mandibular e artralgias. Iniciou-se tratamento com metilprednisolona 1g endovenosa, diariamente por cinco dias e alta com 40 mg de prednisona por via oral diariamente. Depois foi iniciado metotrexato 15mg/semana. No último seguimento, a acuidade visual de melhor correção estava em 20/30 em OD e 20/400 em OE e OCT apresentava atrofia de CNI.

Foi realizado exame anatomopatológico da lesão da língua que evidenciou ulceração da mucosa associada a infiltrado crônico agudizado (Figura 2).

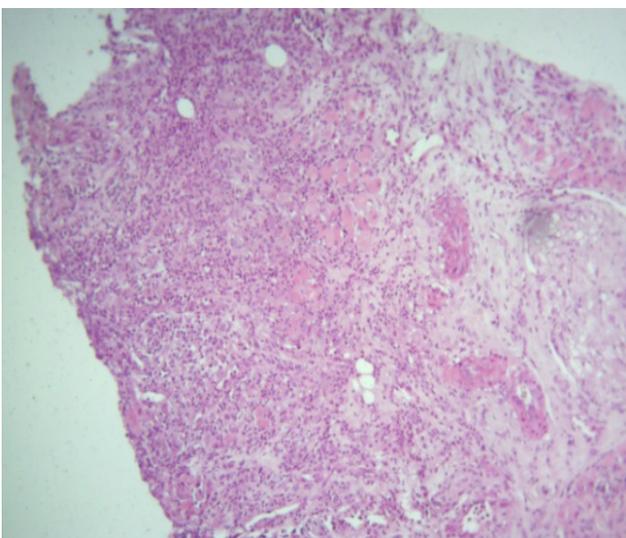


Figura 2 - Coloração HE com ulceração da mucosa da língua associada a infiltrado crônico agudizado.

DISCUSSÃO

A literatura evidencia em estudos posteriores, a associação de NL e ACG em mulheres mais idosas. A incidência é de 12 mulheres para um homem, com idade média de 77 anos e VHS médio de 79 mm/h¹⁻⁶.

Sintomas oculares, como visão turva e perda visual súbita, ocorrem em 38% dos casos. Todos os pacientes foram tratados com altas doses de corticosteroides e 28% receberam pulsoterapia com metilprednisolona. A resposta aos corticosteroides foi satisfatória, na maioria dos casos (76%), com boa cicatrização e controle da doença¹⁻¹⁰.

Mairot et al.⁸ mostram que lesões de PAMM são um achado comum em todos os pacientes com arterite de células gigantes, com incidência de 16,7%. Quando considerados apenas os pacientes com envolvimento oftálmico, a incidência foi de 30,8%.

O paciente aqui relatado apresentava à *Spectral Domain-OCT* (SD-OCT) lesões hiper-reflexivas limitadas ao nível da camada nuclear interna. A etiologia da maculopatia média aguda paracentral parece estar diretamente relacionada à isquemia do plexo capilar profundo da arterite de células gigantes. O caso atual mostra que pacientes com ACG podem apresentar perda visual leve a grave por PAMM com lesão isquêmica limitada à CNI⁸⁻¹⁰.

Embora NL e PAMM sejam manifestações iniciais incomuns, elas são “sinais de alerta” para o diagnóstico precoce e tratamento da ACG. Este trabalho mostra, com os estudos recentes, que os achados de PAMM na OCT podem ser úteis para o diagnóstico de ACG atípica.

REFERÊNCIAS

1. Zaragoza JR, Vernon N, Ghaffari G. Tongue necrosis as an initial manifestation of Giant cell arteritis: case report and review of the literature. *Case Rep Rheumatol*. 2015;2015:901795.

2. Raveendran R, Banks S, Beck M, Albano-Aluquin S, Sabat S, Ostrov B. On the tip of the tongue: tongue necrosis as the initial presentation of systemic vasculitis in adult and pediatric patients - case reports and a literature review. *J Fam Med Dis Prev.* 2016;2(4):1510047.
3. Sobrinho RA, Lima KC, Moura HC, Araújo MM, Assis CM, Gouveia PA. Tongue necrosis secondary to Giant cell arteritis: a case report and literature review. *Case Rep Med.* 2017;2017:6327437.
4. Zayas AR, Fornovi IU, Domingo FM, Rodriguez IZ, Aniceto GS. Necrosis lingual como debut de arteritis de células gigantes: a propósito de un caso. revisión de la literatura. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2020;42(1):32-35.
5. Dejacó C, Duftner C, Buttgereit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(4):506-515.
6. Donaldson L, Margolin E. Vision loss in Giant cell arteritis. *Pract Neurol.* 2022;22(2):138-40.
7. Vodopivec I, Rizzo JF. Ophthalmic manifestations of Giant cell arteritis. *Rheumatology.* 2018;57(suppl 2):ii63-ii72.
8. Mairot K, Sené T, Lecler A, Philibert M, Clavel G, Hemmendinger A, et al. Paracentral acute middle maculopathy in Giant cell arteritis. *Retina.* 2022;42(3):476-84.
9. Ahuja AS, El-Dairi MA, Hadziahmetovic M, Gospe SM. Paracentral acute middle maculopathy as a manifestation of Giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol.* 2021;41(2):e153-e156.
10. Broyles H, Chacko J, Chancellor J, LoRusso F, Phillips PH, Mashayekhi A, Uwaydat S. Paracentral acute middle maculopathy as the initial presentation of Giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol.* 2021;41(2):e157-e159.

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, local em que as expressões devem ser grafados por extenso.

Obs. O número maior de tabelas ou figuras dependerá de avaliação da editoria.

