



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)	José Marcus Rotta (Neurocirurgia)
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)
Aparecida Helena Vicentin (Área Multiprofissional)	Maria Angela de Souza (Nutrologia)
Bethânia Cavalli Swiczar (Dermatologia)	Maria Elisa Bertoco Andrade (Alergia e Imunologia)
Carlos N. Lehn (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)	Maria Emilia Xavier (Oftalmologia)
Cauê Ocaña Demarqui (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)	Maria Lucia Baltazar (Psiquiatria)
Daniela Barros de Souza Meira Andrade (Cirurgia Cardíaca)	Marisa T. Patriarca (Ginecologia e Obstetrícia)
Durval Alex Gomes e Costa (Moléstias Infeciosas)	Marta Junqueira Reis Ferraz (Cardiologia)
Eduardo Lima Pessoa (Radioterapia)	Mary Carla Estevez Diz (Nefrologia)
Eduardo Sérgio Fonseca (Ginecologia e Obstetrícia - UFPP)	Mauricio de Miranda Ventura (Geriatrics)
Fabiano Rebouças Ribeiro (Ortopedia e Traumatologia)	Paulo César Leonardi (Cg. Aparelho Digestivo e Oncologia)
Fábio Papa Taniguchi (Cirurgia Cardíaca)	Reginaldo G. C. Lopes (Ginecologia e Obstetrícia)
Gizelda M. da Silva (HCOR)	Ricardo Vieira Botelho (Neurocirurgia)
Heitor Pons Leite (Pediatria Clínica)	Roberto Bernd (Clínica Médica)
Hudson Ferraz e Silva (Ginecologia e Obstetrícia)	Silvana Vertematti (Pediatria Clínica)
Jaques Waisberg (Gastroclínica/FMABC)	Sonia Maria Cesar de Azevedo Silva (Neurologia)
João Guilherme Bertacchi (Anatomia Patológica)	Vera Lúcia Piratininga Figueiredo (Hematologia)
João Manoel Silva Júnior (Anestesiologia)	Wellington Farias Molina (Ortopedia e Traumatologia)
José Eduardo Gonçalves (Gastrocirurgia)	Werley de Almeida Januzzi (Cardiologia)
José Garone Gonçalves Lopes Filho (Oftalmologia)	Xenofonte Paulo Rizzardi Mazini (UNITAU)

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

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

7 | Opinião do Especialista

A amplificação do vocábulo desospitalização

Eric Pinheiro de Andrade, Neusa Harumi Segoshi, Maria Ângela de Souza

Artigo Original

10 | Análise da curva de aprendizado na prostatectomia robótica

Analysis of the learning curve in robotic prostatectomy

Felipe Lopes Grillo, Eduardo Zanetti Bergamaschi, Christiano Machado Filho, Fernando Meyer

17 | Vitamina D e morbidades obstétricas em gestantes

Vitamin D and obstetric morbidities in pregnant women

Vickie White Loureiro Souza, Maria Luiza Ferreira da Rocha

30 | Qual tipo de refluxo é predominante no esôfago de Barrett longo: ácido ou não ácido?

Which type of reflux is predominant in long Barrett's esophagus: acidic or non-acidic?

Janedson Baima Bezerra Filho, Luiz Henrique de Souza Fontes, Renato Luz Carvalho

34 | Características clínicas de pacientes heterozigotos para o gene da alfa 1-antitripsina

Clinical characteristics of patients heterozygous for the alpha1-antitrypsin gene

Rafael Deyrmandjian Rosalino, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano

43 | Uso da dosagem tardia de paratormônio no tratamento do hiperparatireoidismo primário

Use of late dosage of parathyroid hormone in the treatment of primary hyperparathyroidism

Ana Beatriz Tabosa Negrão Xavier, Climério Pereira do Nascimento Júnior

49 | Aspectos endoscópicos e manométricos da motilidade esofágica ineficaz

Endoscopic and manometric aspects of ineffective esophageal motility

Isabel Butter Amim, Luiz Henrique de Souza, Renato Luz Carvalho

Revisão de Literatura

Complicações do uso de nutrição parenteral

53 *Complications of the use of parenteral nutrition*

Isabela Vieira de Sousa, Raphael de Faria Schumann, Isabela Cristina Leal, Daniela Mendes Latrechia, Maria Angela de Souza

Representação histórica da eletroconvulsoterapia: Filmes e séries acompanharam essa evolução?

61 *Historical representation of electroconvulsive therapy: have films and series followed this evolution?*

Darlex Machado de Souza; Miguel Siqueira Campos Júnior

Relato de Caso

Trombose do seio venoso cerebral em neonatos

80 *Cerebral venous sinus thrombosis in newborns*

Miriã Silva Mota, Ilgen Yamazaki, Renato Marrach de Pasqual, Roberta Fernandes Moraes Tahan, Rodrigo Regacini, Helenilce de Paula Fiod Costa

Hemipelvectomy interna no tratamento cirúrgico dos sarcomas de partes moles da cintura pélvica com preservação do membro inferior

87 *Internal hemipelvectomy in the surgical treatment of soft tissue sarcomas of the pelvic girdle with preservation of the lower limb*

Juan Carlos Vásquez Ríos, Renan Giffoni Rodrigues, Laddy Jazmin Vergara Romero, Raphael Paulo Di Paula Filho, Victor Martins Fernandes

Relato de Caso e Revisão de Literatura

Síndrome da pessoa rígida

93 *Rigid person syndrome*

João Paulo Barile, Roberta Arb Saba Rodrigues Pinto

Meningoencefalite tuberculosa: da prevenção às complicações

108 *Tuberculous meningoencephalitis: from prevention to complications*

Erick Dupont, Ana Flávia Pincerno Pouza

Aprendendo com a Imagem

Aneurisma micótico de aorta abdominal

118 *Micotic aneurysm of abdominal aortic*

Bruna Isabela Silva Tavares, Eugenio Alves Vergueiro Leite, Gladstone Mattar

125 **Orientação aos Autores**

Assunto que tem ocupado espaço, tanto na mídia leiga quanto nos escritos especializados, é o número de Faculdades de Medicina que se abriram e a quantidade de pedidos para a abertura de outras mais.

Uma instituição desse tipo exige estrutura suficiente e adequada para o ensino, o que significa recursos para o número de alunos que se propõe a formar. Na atualidade é praticamente imprescindível condições hospitalares e ambulatoriais para prover também cursos de Residência Médica, pelo menos para um número significativo de seus formandos. Ainda é preciso um Corpo Docente qualificado, com mestres e doutores suficientes.

A pergunta que se deve fazer é: essas novas faculdades, as que já estão em funcionamento e as que pedem abertura têm essas condições? O que se observa, muitas vezes, são faculdades conveniadas com hospitais assistenciais de médio porte, com condições técnicas não mais que médias e médicos locais que tratam da assistência à população, sem qualquer aprimoramento quanto ao ensino médico e postos de assistência ambulatorial, geralmente públicos, também muitas vezes precários.

O resultado é que se está colocando no mercado de trabalho profissionais sem a formação exigida para um bom exercício profissional, no mínimo para a Medicina Geral. E o que pensar quanto a especialistas? Os hospitais escolhidos terão condições materiais e de docência suficientes para formá-los?

Afuga para os grandes centros em busca de uma Residência Médica reconhecidamente eficiente é fatal. Mas essas vagas não conseguem suprir as necessidades do grande número de egressos de todas as faculdades. Dessa forma, ao final das contas teremos pessoas exercendo a profissão com uma formação incompleta.

Antes de entrar no exercício da profissão seria ideal ter algum sistema de avaliação, tipo do que ocorre com a Ordem dos Advogados do Brasil (OAB) obrigatório para praticar a Medicina. Afinal esses serão nossos médicos, dos nossos pais e filhos e tudo que queremos para eles é o melhor. E esse melhor só se obterá com a depuração dos diplomados sem a competência necessária para atender a sociedade.

Umberto Gazi Lippi
Editor Chefe

A amplificação do vocábulo desospitalização

Atualmente, a literatura médica associa a humanização à desospitalização, o que interligaria uma rápida recuperação do paciente no seu domicílio, racionalizaria a utilização dos leitos hospitalares para doenças agudas e descompensadas e reduziria custos com a assistência à saúde. Assim sendo, considera-se a assistência domiciliar como uma estratégia importante do processo de desospitalização¹⁻⁵.

Trata-se, porém, de um processo complexo e dependente de relações entre várias esferas como a instituição, com sua política de gestão, o conhecimento e a desenvoltura dos profissionais de saúde, a transferência de conceitos aos usuários e seus familiares, além da rede de atenção à saúde (RAS). Existem fragilidades nesse processo, principalmente da instituição, que envolvem questões de implementação, sistematização e reorganização dos processos internos¹.

O papel da instituição na desospitalização

Com o número crescente da superlotação nos hospitais, decorrente da alta demanda de pacientes e a falta de uma política clara para a alta hospitalar, urge a aplicação de indicadores para controlar o gerenciamento dos leitos⁶⁻¹⁰.

Com o intuito de otimizar a atualização dos leitos hospitalares, esforços de cunho assistencial e financeiro devem ser implementados, visto que o quantitativo não acompanha a demanda de internação. Isso ocasiona preocupação da sustentabilidade do sistema de saúde com a melhoria do planejamento da ocupação dos leitos. Com esse objetivo, no Brasil, o Núcleo Interno de Regulação (NIR), instituído por portaria pela Política Nacional de Atenção Hospitalar (PNHOSP), gerencia os leitos hospitalares como uma ferramenta capaz de redesenhar e aprimorar o caminho do paciente¹⁰⁻¹⁴.

Cada instituição deve entender que a eficiência do hospital começa no planejamento da alta, combate à superlotação dos leitos, aferição da sustentabilidade da operação e satisfação do cliente com conseqüente redução dos custos e fortalecimento da instituição¹⁵.

Ao se aprimorar o caminho do paciente entre as equipes de atendimento, instalações e unidades de saúde, melhora-se a comunicação e o cuidado. Estabelecer esse fluxo é primordial desde a entrada no hospital, que pode ser via pronto-socorro ou unidade de internação, passa pela espera de um leito, admissão, tratamento, interconsultas, além de exames e finaliza na alta médica e na alta efetiva¹⁵.

Ao desenhar o fluxo deve-se atentar aos problemas e interfaces dessa jornada, bem como às barreiras que existem para a alta hospitalar, que são o corpo clínico, a equipe multidisciplinar, o paciente e seus familiares, além dos cuidados com higienização, manutenção, hotelaria e a comunicação¹⁵.

Estudos preliminares demonstram que 50% das razões para o atraso da alta hospitalar estão relacionadas ao desconhecimento do seu horário, falta de transporte e falta de alguém para

cuidar do paciente. Cerca de 32% são relacionadas aos médicos (18,5% relacionados a pedidos médicos de serviços adicionais e 13,5% por atraso da confirmação da alta hospitalar), 10% com atrasos relacionados à enfermagem e 8% relacionados a outras razões¹⁵.

Para contornar esses problemas, indicadores são vitais para a eficiência da gestão dos leitos como o tempo médio de permanência, horário da alta médica vis-à-vis o horário da alta hospitalar, a higienização e intervalo de substituição dos leitos bem como as taxas de ocupação¹⁵.

Mas como gerenciar?

A criação de uma Comissão de Desospitalização envolvendo múltiplos players da instituição é a forma mais democrática e eficaz, visto tratar-se de uma comissão multiprofissional atenta aos cuidados do paciente com as premissas de controlar os indicadores de desempenho, além de ter metas e projetos de melhoria.

Também poderão atuar na efetividade da intervenção clínica, na auditoria clínica e participativa, na gestão do risco de eventos adversos, na educação e treinamento dos profissionais, no desenvolvimento de pesquisas clínicas e na transparência de todos os processos e relações interpessoais¹⁵.

Assim, a instituição poderá traçar seus pilares da alta hospitalar com a previsibilidade da alta assertiva, preparação proativa da alta hospitalar, a identificação das necessidades pós-alta, a priorização da alta e a coordenação do processo de saída, além de otimizar a transição do cuidado¹⁵.

Os indicadores para uma alta assertiva baseiam-se em uma data para a alta, com preferência nas primeiras 24 horas após a admissão. Deve-se reavaliar diariamente e assertivamente essa previsão, promover a visibilidade da alta e não deixar de focar nos esforços para a alta nos casos menos complexos¹⁵.

Com todos os cuidados supracitados, a instituição entregará não somente uma melhoria de suas funções, como também contribuirá para a experiência do paciente. Por mais que pareça um termo antigo, é uma estratégia para o bem-estar biopsicossocial de quem está sendo cuidado, é a vivência em todas as dimensões quando se enfrenta uma condição de saúde adversa, desde a suspeita do diagnóstico até as perspectivas futuras. Para quem presta o serviço é a continuidade da existência da instituição enquanto negócio¹⁶.

Considerações finais

O processo de desospitalização é complexo e deve se iniciar com mudanças de paradigmas gerenciais das instituições, com o envolvimento do corpo clínico, da equipe multidisciplinar e dos pacientes e seus familiares.

Assim sendo, é importante considerar todo processo de internação, alta médica, alta hospitalar com integralidade, cuidado do paciente e o fortalecimento de profissionais, usuários e familiares para o cuidado pós alta.

Eric Pinheiro de Andrade, Neusa Harumi Segoshi, Maria Ângela de Souza
Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual – Iamspe

REFERÊNCIAS

1. Silva KL, Sena RR, Castro WS. A desospitalização em um hospital público geral de Minas Gerais: desafios e possibilidades. *Rev Gaúcha Enferm.* 2017;38(4):e67762. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1983-1447.2017.04.67762>.
2. Oliveira SG, Kruse MHL, Sartor SF, Eschevarría-Guanilo ME. Enunciados sobre a atenção domiciliar no cenário mundial: revisão narrativa. *Enferm Global.* 2015 jul;39:375-89.
3. Vasconcelos JF, Ferreira CN, Santana CES, Souza CR, Valente MLF. Desospitalização para cuidado domiciliar: impactos clínico e econômico da linezolida. *J BrasEcon Saúde.* 2015;7(2):110-5.
4. Simão VM, Miotto RCT. O cuidado paliativo e domiciliar em países da América Latina. *Saúde Debate.* 2016;40(108):156-69.
5. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Caderno de atenção domiciliar. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012.
6. Salway RJ, Valenzuela R, Shoenberger JM, Mallon WK, Viccellio A. Emergency department (ed) overcrowding: evidence-based answers to frequently asked questions. *Rev MédicaClínicaLas Condes.* 2017;28:213-19. doi: [10.1016/j.rmclc.2017.04.008](https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.04.008).
7. Richardson J. What's really happening with hospital bed numbers?. *BMJ.* 2017;358:j4439. doi: [10.1136/bmj.j4439](https://doi.org/10.1136/bmj.j4439) » <https://doi.org/10.1136/bmj.j4439>
8. Tampubolon L, Pujiyanto. Bed management strategy for overcrowding at the emergency department: a systematic review. *KnE Life Sciences*, 2, 2017, Dubai. *Anais. Dubai: International Conference on Hospital Administration.* 2017:50-9. doi: [10.18502/cls.v4i9.3557](https://doi.org/10.18502/cls.v4i9.3557) » <https://doi.org/10.18502/cls.v4i9.3557>
9. Goldwasser RS, Lobo MSC, Arruda EF et al. Difficulties in access and estimates of public beds in intensive care units in the state of Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública.* 2016;50:19. doi:[10.1590/S1518-8787.2016050005997](https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050005997)»<https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050005997>.
10. Borges F, Bernardino E, Stegani MM, Tonini NS. Performance of nurses in the bed management service of a teaching hospital. *Rev BrasEnferm.* 2020;73(4):e20190349. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0349>
11. Claret PG. Boudemaghe T, Bobbia X. Consequences for overcrowding in the emergency room of a change in bed management policy on available in-hospital beds. *Australian Health Review.* 2015;40(4):466-72. doi: [10.1071/AH15088](https://doi.org/10.1071/AH15088)
12. Aguilar-Escobar V, Bourqueb S, Godino-Gallegoc N. Hospital kanban system implementation: Evaluating satisfaction of nursing personnel. *InvestigEuropeasDirecEcon Empresa.* 2015;21(3):101-10. doi: [10.1016/j.iedee.2014.12.001](https://doi.org/10.1016/j.iedee.2014.12.001)
13. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 3.390, de 30 de dezembro de 2013. Institui a Política Nacional de Atenção Hospitalar (PNHOSP) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), estabelecendo-se as diretrizes para a organização do componente hospitalar da Rede de Atenção à Saúde (RAS) [Internet]. 2013 [citado 2019 Jan 20]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt3390_30_12_2013.html
14. Soares VS. Análise dos Núcleos Internos de regulação hospitalares de uma capital. *Einstein [Internet]* 2017 [cited 2019 Abr 25];15(3):339-43. Available from: <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/3878-339-343-Analise-dos-Nucleos-Internos-de-Regulacao-hospitalares.pdf>
15. Projeto Lean nas emergências. Gestão de leitos. hc.famema.br, 2023. Disponível em:http://hc.famema.br/wp-content/uploads/2022/07/03_GEST%C3%83O_DE_LEITOS_REV_01.pdf. Acesso em: 1º de agosto de 2023.
16. Rodrigues KC. Experiência do paciente: como criar, implementar e gerir bem um programa de excelência em experiência de pacientes – 1a ed. São Paulo (SP): Patient Centricity Books, 2023.

Análise da curva de aprendizado na prostatectomia robótica

Analysis of the learning curve in robotic prostatectomy

Felipe Lopes Grillo, Eduardo Zanetti Bergamaschi, Christiano Machado Filho, Fernando Meyer
Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná

RESUMO

Introdução: O câncer de próstata é doença maligna prevalente entre os homens e apresenta tendência a aumentar. Dentre as alternativas de tratamento, a prostatectomia radical por via robótica mostra-se como alternativa altamente eficiente. Esta depende de uma curva de experiência tempo-dependente. **Objetivo:** Avaliar a curva de aprendizado dos urologistas ao longo de dois anos ao realizar prostatectomias auxiliadas por robô, com divisão das cirurgias em dois grupos: primeiras 89 cirurgias e últimas 88 cirurgias, comparando-os. **Métodos:** Foi definido o tempo operatório como desde a incisão da pele até o fechamento, bem como o tempo em que o cirurgião se coloca no console do robô até que ele saia. O tempo que compreende a colocação do robô pela equipe de enfermagem em campo cirúrgico (*docking*) foi avaliado separadamente. Enquadram-se no estudo 177 pacientes de um hospital privado de Curitiba, entre o período de março de 2020 e julho de 2022. A diminuição do tempo dos parâmetros supracitados é o desfecho primário. **Resultados:** A média de duração de cirurgia, tempo de *docking* e tempo de console da 2ª metade foi menor em relação ao da 1ª metade (respectivamente, 222 min vs 295 min, $p < 0,001$; 2 min vs 3 min, $p < 0,001$; 180 min vs 198 min, $p < 0,001$). **Conclusões:** A média da duração de cirurgia, *docking* e tempo de console diminuíram entre os dois grupos (1ª metade e 2ª metade) de acordo com o tempo de prática e realização de prostatectomias radicais robô-assistidas.

Descritores: Próstata; Neoplasias da Próstata; Procedimentos Cirúrgicos Robóticos; Duração da Cirurgia; Curva de Aprendizado.

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer is a prevalent malignant neoplasia among men and has a tendency to increasing. Among the treatment alternatives, the robotic-assisted radical prostatectomy is a highly effective option. It is related to a time-dependent learning curve. **Objective:** To evaluate the learning curve of urologists performing robotic prostatectomies over the course of two years when performing robotic-assisted prostatectomies, dividing the surgeries into two groups: first 89 surgeries and last 88 surgeries, comparing them. **Methods:** Two groups were divided: first 89 surgeries and last 88 surgeries. The operative time was defined as the time between the skin incision and its closure, as well as between the surgeon's entrance and exit of the robotic console. The time comprising the robot *docking* by nurses was evaluated separately. The study analyzed 177 patients who underwent robotic-assisted prostatectomy from a private hospital in Curitiba between March 2020 and July 2022. The primary outcome was the reduction of the three mentioned parameters. **Results:** The average operative, *docking*, and console time of the last 88 surgeries were shorter than the first 89. (respectively, 222 min v 295 min, $p < 0,001$; 2 min v 3 min, $p < 0,001$; 180 min v 198 min, $p < 0,001$). **Conclusions:** The average duration of surgery, docking and console time decreased between the two groups (1st half and 2nd half) according to the time of practice and performance of robot-assisted radical prostatectomies.

Keywords: Prostate; Prostatic Neoplasms; Robotic Surgical Procedures; Operative Time; Learning Curve.

Correspondência:

Felipe Lopes Grillo
E-mail: felipelgrillo@gmail.com
Data de submissão: 25/04/2024
Data de aceite: 29/04/2024

Trabalho realizado:

Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR
Rua Imaculada Conceição, 1155 - Prado Velho - CEP: 80215-901,
Curitiba - PR, Brasil. Telefone: (41) 3271-1515

INTRODUÇÃO

Dentre todas as doenças malignas, excluindo-se os tumores de pele não-melanoma, o câncer de próstata é predominante na população masculina. Trata-se da segunda maior causa de morte oncológica em homens no Brasil, o que também é semelhante nos Estados Unidos da América (EUA), representando 27% de todos os cânceres malignos e 11% em mortes estimadas¹⁻². Os principais fatores de risco conhecidos hoje são idade aumentada – superior a 50 anos, história familiar em parente de primeiro grau, etnia, exposição a fatores exógenos químicos e aumento de gordura corporal³.

Atualmente, existe uma gama de tratamentos para o câncer de próstata, como as terapias clínicas (radioterapia, observação em estadiamento, tratamento hormonal) e o tratamento cirúrgico (prostatectomia via laparotomia, via laparoscópica, auxiliada por robô)¹. Desde 2008, com a finalidade de melhorar o prognóstico final do tratamento da doença, a cirurgia robótica tem se tornado um tratamento muito adequado e refinado para o câncer de próstata³. Essa técnica permite ao cirurgião maior precisão e autonomia nos movimentos cirúrgicos, bem como ampliação da visão do campo e uma visão tridimensional do mesmo, o que o torna mais inovador em relação às outras duas opções de tratamento cirúrgico⁴⁻⁵. Com isso, o cirurgião pode evoluir sua técnica, que resulta em maior cuidado com os tecidos e estruturas adjacentes durante o procedimento⁶.

A prostatectomia radical consiste na retirada total da glândula prostática, das vesículas seminais e linfonodos adjacentes. O domínio da técnica robótica depende principalmente do tempo e da prática do cirurgião. Espera-se uma evolução conforme mais procedimentos são realizados, até atingir um platô⁴⁻⁵.

Galfano et al., em estudo retrospectivo, avaliou a curva de aprendizagem dos primeiros 50 casos de prostatectomia robótica, do inglês robot-assisted radical prostatectomy (RARP), todas realizadas por cirurgiões ainda sem experiência de campo nesta nova abordagem. Foram incluídos 14 urologistas em 12 centros internacionais diferentes, avaliando características pré, peri e pós-operatórias desses primeiros 50 pacientes. Foi realizada ainda estratificação por nível de experiência cirúrgica, após avaliação gráfica de dispersão ponderada localmente para explorar graficamente a experiência cirúrgica, sendo os cirurgiões divididos em “inicial” (com ≤ 25 casos) e “especialista” (> 25 casos). Foi realizada uma mediana de seguimento de 13 meses no grupo “inicial” e, naquele denominado “especialista”, foi feita uma mediana de seguimento de 9 meses ($P = 0,002$). O estudo apresentou como resultado que o grupo denominado “especialista” apresentou menor tempo de console (140 vs 120 min; $P = 0,001$). O estudo concluiu, a partir de sua experiência multicêntrica de RARP, durante a curva de aprendizado desses cirurgiões, que o tempo de console melhorou rapidamente de acordo com o processo de aprendizagem⁷.

A presença da cirurgia auxiliada por robô é uma realidade nos centros cirúrgicos, e a avaliação do tempo de aprendizado dos cirurgiões à medida que mais procedimentos desse tipo são realizados é essencial.

MÉTODOS

Estudo observacional, individualizado, longitudinal e prospectivo, com avaliação de documentação indireta - prontuário clínico eletrônico - em amostra intencional não probabilística. Objetivou-se comparar dois grupos: o primeiro com as primeiras 89 RARP realizadas no Hospital Nossa Senhora das Graças (HNSG); o segundo com as 88 outras

cirurgias restantes realizadas pelo mesmo serviço, no mesmo hospital.

Foram selecionados para o estudo pacientes acompanhados pelo Serviço de Urologia do HNSG, hospital onde tiveram o devido acompanhamento.

Realizou-se busca direta em registros do prontuário eletrônico do HNSG, identificando os casos que seriam submetidos a RARP. Em seguida, houve revisão dos prontuários clínicos, com vistas a tabular as principais determinantes a serem estudadas. Os dados analisados foram coletados ao longo dos anos de 2021 e 2022.

O objetivo foi comparar os dados intra-operatórios (tempo de cirurgia, tempo de *docking* e tempo de console) entre os grupos, para analisar a evolução do Serviço de Urologia do HNSG, conforme mais prostatectomias robóticas são realizadas.

Foram definidos três padrões de tempo no estudo: 1) A duração da cirurgia desde a incisão da pele até o fechamento; 2) O tempo de console desde que o cirurgião se coloca no console do robô até que ele se retira do aparelho; 3) O tempo de *docking* para colocação do robô em campo cirúrgico pela equipe.

A análise apresentada a seguir foi realizada com base nos dados de 177 cirurgias.

Variáveis quantitativas foram descritas por média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Para variáveis categóricas foram apresentados frequência e percentual. O tempo de console (min), por apresentar distribuição normal dos dados foi comparada entre os dois grupos estabelecidos pelo período de realização da cirurgia (1ª e 2ª metade) pelo teste t de student para amostras independentes, enquanto o tempo de *docking* (min) e a duração da cirurgia (min), que não apresentavam distribuição normal dos dados, foram comparadas entre os grupos pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística para as análises realizadas com base na amostra total. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS v.28.0.

RESULTADOS

Após a análise da normalidade das variáveis contínuas, verificou-se que a distribuição dos dados se deu de forma normal. Desta forma, todos os dados contínuos foram expressos como médias.

Ao todo, 177 pacientes preencheram os critérios de inclusão. A distribuição dos pacientes foi semelhante entre os grupos, sendo 89 (50,2%) pacientes na 1ª metade e 88 (49,7%) pacientes na 2ª metade (tabela 1).

TABELA 1 - Descrição dos tempos para a amostra total e comparação deles entre o grupo de cirurgia realizada na primeira metade e na segunda metade.

Variável	Total (n=177)	1ª metade (n=89)	2ª metade (n=88)	Valor de p
	Média ± DP Med (mín-máx)	Média ± DP Med (mín-máx)	Média ± DP Med (mín-máx)	
Duração da cirurgia (min)	259 ± 90 242 (116 - 900)	296 ± 106 295 (150 - 900)	222 ± 46 222 (116 - 365)	<0,001#
Tempo de Docking (min)	3 ± 2 2 (1 - 21)	4 ± 3 3 (1 - 21)	2 ± 1 2 (1 - 6)	<0,001#
Tempo de console (min)	192 ± 52 187 (61 - 347)	206 ± 55 198 (65 - 347)	177 ± 46 180 (61 - 278)	<0,001*

*Significância do teste t de student para amostras independentes, $p < 0,05$. #Significância do teste não paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$.

Do total de pacientes coletados, nem todos se encaixam no critério de inclusão do estudo, devido à ausência de registros no momento da cirurgia, sendo que 12 pacientes tiveram de ser excluídos do projeto.

A média de duração de cirurgia, aplicando o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, devido a não distribuição normal dos dados, foi de 242 minutos (116-900), ou seja, 4 horas (h) e 02 minutos (min), tendo em conta que a primeira RARP realizada nesse estudo durou 270 min (4h 30min) e o último procedimento da série durou 222 min (3h 42min) (Figura 1). A média da 1ª metade foi de 295 min (150-900), portanto, 4 horas e 55 minutos. A média da 2ª metade foi de 222 min (116-365), equivalente a 3 horas e 42 minutos, o que demonstra significativa diferença entre os grupos na duração média das cirurgias ($p < 0,001$) (tabela 1).

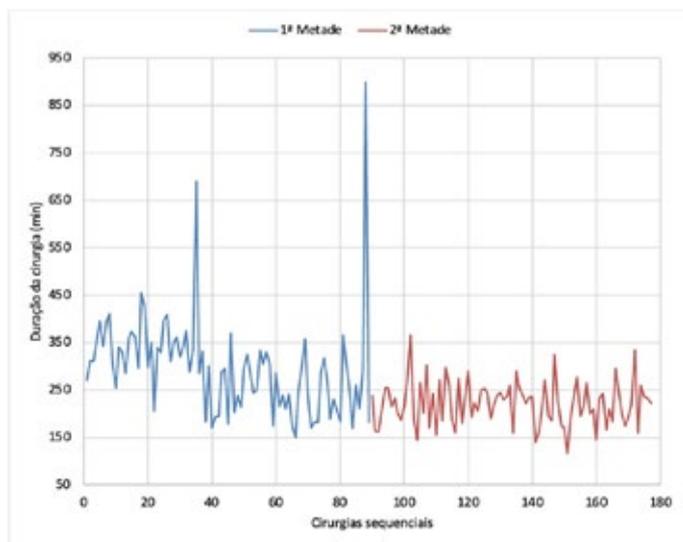


Figura 1 - Duração de cada uma das 177 cirurgias apresentadas em sequência de realização

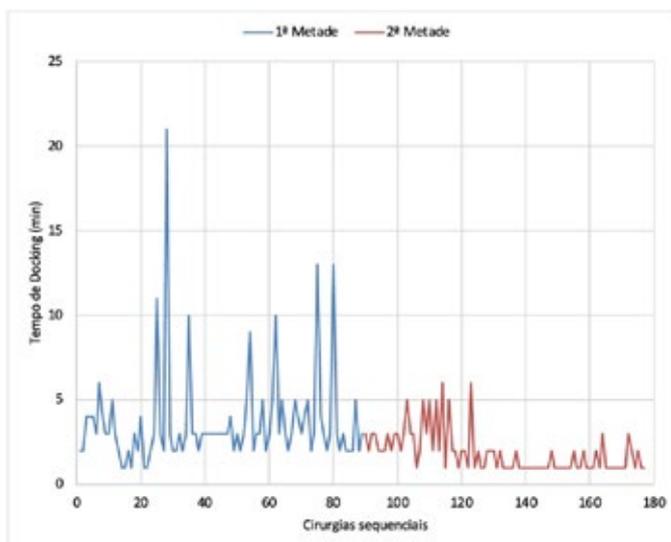


Figura 2 - Tempo de *docking* em cada uma das 177 cirurgias apresentadas em sequência de realização

A média do tempo de *docking*, comparada entre os dois grupos estabelecidos pelo período de realização de cirurgia (1ª e 2ª metade) pelo teste t de student para amostras independentes, por apresentar distribuição normal dos dados, foi de 2 min (1-21). O primeiro tempo de *docking* da primeira RARP realizada nesse estudo foi de 1 minuto, ao passo que a última foi também de 1 minuto (Figura 2). A média da 1ª metade foi de 3 minutos (1-21). A média da 2ª metade foi de 2 minutos (1-6). Foi demonstrada redução no tempo de colocação do robô em campo cirúrgico pela equipe entre os dois grupos ($p < 0,001$) (tabela 1).

A média do tempo de console, comparada entre os dois grupos estabelecidos pelo período de realização de cirurgia (1ª e 2ª metade) pelo teste t de student para amostras independentes, por apresentar distribuição normal dos dados, foi de 187 min (61-347), equivalente a 3 horas e 07 minutos. O primeiro tempo de console da primeira RARP realizada nesse estudo durou 155 min (2h 35min), ao passo que a última durou 181 min (3h 01min) (Figura 3). A média da 1ª metade foi de 198 min (65-347), equivalente a 3 horas e 18 minutos. A média da 2ª metade foi de 180 min (61-278), equivalente a 3 horas. A partir dessa comparação, pode-se observar que os resultados expostos na segunda metade tiveram tempo de console menor ($p < 0,001$) (tabela 1).

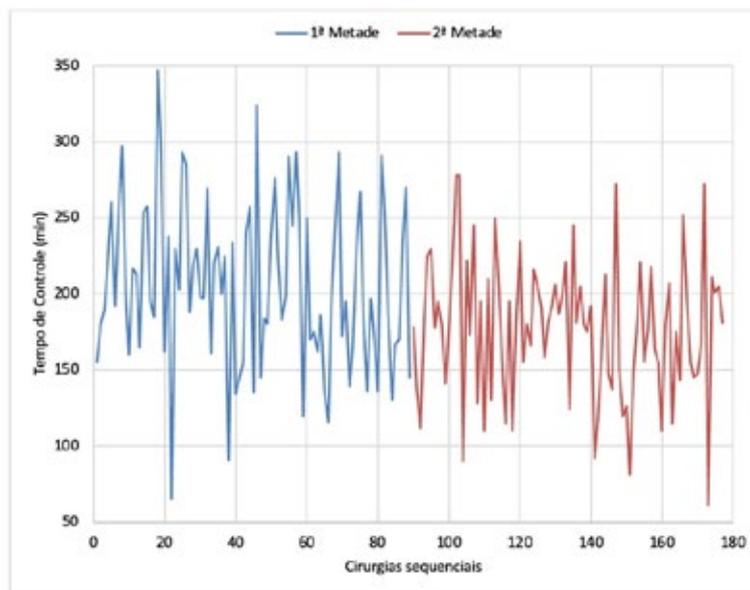


Figura 3 - Tempo de Console em cada uma das 177 cirurgias apresentadas em sequência de realização.

DISCUSSÃO

Com o crescente aumento do número de realizações de RARPs nas duas últimas décadas, os estudos, revisões e pesquisas direcionadas para esse tópico mostram-se prósperos. Neste estudo prospectivo houve o intuito de avaliar como a realização de RARPs ao longo de dois anos atingiu no desempenho intra operatório dos cirurgiões.

Realizou-se um estudo prospectivo com a finalidade de avaliar a curva de aprendizado do Serviço de Urologia de um hospital privado de Curitiba após a realização de 177 RARPs, com a finalidade de observar se o estudo estava em congruência com outros semelhantes que evidenciaram a melhora do tempo de duração da cirurgia (sendo considerado desde o momento em que há incisão da pele até o fechamento da mesa), o tempo de *docking* (que é o posicionamento do robô em campo cirúrgico pela equipe) e o tempo de console (momento desde que o cirurgião se coloca no console do robô até que ele se retira do mesmo).

Dentre alguns benefícios que a RARP traz, está a recuperação mais rápida, bem como menos sangramento intra operatório e menores complicações no pós-operatório. O

cirurgião, com auxílio do robô, dispõe de um campo de visão ampliado, bem como maior ergonomia e destreza dos movimentos ⁵.

Após determinado número de procedimentos robóticos realizados por um cirurgião, espera-se atingir um platô, no qual não há como ocorrer maior ganho de experiência. Ainda não há definição de um número ou média específico para determinar quando se atinge esse platô ⁸. Mesmo com um grande volume de cirurgias, poucos cirurgiões atingirão esse platô na sua curva de aprendizagem quando se trata de cirurgia robótica, devido à vida útil do cirurgião, que costuma ser de 30 anos, e da necessidade de realização de um elevado número de cirurgias robóticas para alcançar a proficiência na sua linha de aprendizagem ⁹. Portanto, esse estudo não visava avaliar o momento exato em que o Serviço de Urologia atingiria a proficiência em sua curva de aprendizagem na RARP, mas sim a evolução da técnica e como isso se refletiria a partir dos tempos intra operatórios.

A análise final evidenciou significativa diferença entre os grupos na duração média das cirurgias ($p < 0,001$). O tempo cirúrgico

da 1ª metade apresentou média de 295 min (150-900), portanto, 4 horas e 55 minutos, em contrapartida da 2ª metade, que apresentou média de 222 min (116-365), equivalente a 3 horas e 42 minutos.

Em relação ao tempo de *docking*, foi demonstrado redução no tempo de colocação do robô em campo cirúrgico pela equipe entre os dois grupos ($p < 0,001$). A média da 1ª metade foi de 3 minutos (1-21) ao passo que a média da 2ª metade foi de 2 minutos (1-6).

E a última variável, o tempo de console, também apresentou significativa redução de tempo médio entre os dois grupos ($p < 0,001$), sendo que a média da 1ª metade foi de 198 min (65-347), equivalente a 3 horas e 18 minutos e a média da 2ª metade foi de 180 min (61-278), equivalente a 3 horas.

Um estudo retrospectivo semelhante, que avaliou somente a curva de aprendizado em relação ao tempo de console, com uma casuística total de 20 pacientes submetidos à RARP entre um período de 5 meses. Houve diminuição significativa no parâmetro intra-operatório, sendo esse um curto período de tempo, o que avaliou a curva de aprendizagem como curta, sendo essa uma das principais vantagens da utilização da técnica robótica¹⁰. Todavia, outro estudo retrospectivo que teve como objetivo analisar a curva de aprendizado da RARP em um tempo de avaliação de procedimentos realizados entre 12/06/2012 a 08/07/2015, com uma casuística total de 133 pacientes submetidos à PARP. O estudo concluiu que houve redução no tempo cirúrgico total e também no tempo de console, mas que a curva de aprendizado para PRRA é extensa, apesar da melhora nos tempos⁸.

Outro estudo evidencia que o cirurgião se sente confortável após realizar de 8 a 40 PARPs, e que a curva de aprendizagem melhora de maneira exponencial em seus parâmetros conforme mais procedimentos robóticos são

realizados¹¹. Um outro estudo retrospectivo, que tomou em conta as primeiras 70 RARPs consecutivas, com foco reservado na curva de aprendizagem do tempo operatório revelou que o total de procedimentos realizados foi o suficiente para atingir nível de proficiência na Universidade de Columbia. Houve significativa melhora nos parâmetros iniciais analisados no decorrer dos procedimentos, com enfoque nos 20 primeiros¹². Em resumo, a curva de aprendizado da RARP varia muito com os parâmetros avaliados, bem como com a “expertise” de cada cirurgião, sendo que o controle adequado da avaliação da aprendizagem requer um período de acompanhamento extenso para um resultado efetivo¹¹⁻¹³.

CONCLUSÃO

A principal hipótese era que, após 2 anos realizando prostatectomia robótica, do inglês robot-assisted radical prostatectomy, o Serviço de Urologia do Hospital Nossa Senhora das Graças apresentasse redução do tempo de *docking*, tempo de console e tempo total de cirurgia, com melhora na curva de aprendizagem e aperfeiçoamento na técnica da prostatectomia robótica como tratamento cirúrgico do câncer de próstata. O objetivo do estudo foi alcançado.

O resultado do estudo e o confronto com a literatura demonstraram que há melhora da curva de aprendizagem conforme mais prostatectomias robóticas são realizadas, sendo que essa curva é longa e necessita de um tempo extenso de avaliação.

Nesta análise, foi considerada uma boa obtenção de resultados, quanto ao tempo operatório, ao tempo de console e ao tempo de *docking*, e coincide com trabalhos já publicados.

A presença do robô nos centros cirúrgicos é uma realidade atual e que se

tornará cada vez mais inserida na rotina dos cirurgiões, nas mais variadas especialidades. Por esse motivo, a experiência com tais

técnicas se torna um fator fundamental para consolidação do método e o sucesso na aplicabilidade terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Gomes R, Nascimento EF, Rebello LE, Araújo FC. As arranhaduras da masculinidade: uma discussão sobre o toque retal como medida de prevenção do câncer prostático. *Cien Saude Colet.* 2008;13(6):1975–84.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33.
3. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. *Eur Urol.* 2023;84(2):191–206.
4. Gandaglia G, Montorsi F, Karakiewicz PI, Sun M. Robot-assisted radical prostatectomy in prostate cancer. *Future Oncol.* 2015;11(20):2767–73.
5. Siqueira-Batista R, Souza CR, Maia PM, Siqueira SL. Robotic surgery: bioethical aspects. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(4):287–90.
6. Oksar M, Akbulut Z, Ocal H, Derya Balbay MD, Kanbak O. Prostatectomia robótica: análise anestesiológica de cirurgias urológicas robóticas: estudo prospectivo. *Rev Bras Anesthesiol.* 2014;64(5):307–13.
7. Checcucci E, Veccia A, Fiori C, Amparore D, Manfredi M, Di Dio M, et al. Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy vs the standard approach: a systematic review and analysis of comparative outcomes. *BJU Int.* 2020;125(1):8–16.
8. Lott FM. Curva de aprendizado na prostatectomia robótica [tese]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2018.
9. Savage CJ, Vickers AJ. Low annual caseloads of United States surgeons conducting radical prostatectomy. *J Urol.* 2009;182(6):2677–79.
10. Martinez-Alonso IA, Valdez-Flores RA, Padrón-Lucio S, Gadú Campos Salcedo J, Gutierrez-Aceves J, Cathelineau J, Sánchez-Salas R. Formación del personal en la prostatectomía radical laparoscópica asistida por robot. *Arch Esp Urol.* 2019;72(3):239–46.
11. Colombo Junior JR, Andreoni C, Lemos GC, Fonseca Filho LL da, Di Pietro DL, Pinto W, et al. Robot-assisted radical prostatectomy in Brazil: preliminary results. *Einstein (São Paulo).* 2009;7(4):488–93.
12. Samadi D, Levinson A, Hakimi A, Shabsigh R, Benson MC. From proficiency to expert, when does the learning curve for robotic-assisted prostatectomies plateau? The Columbia University experience. *World J Urol.* 2007;25(1):105–10.
13. Okano MT. Avaliação prospectiva de curva de aprendizado da prostatectomia radical laparoscópica assistida por robótica. São Paulo: Universidade de São Paulo / Faculdade de Medicina; 2014.

Vitamina D e morbidades obstétricas em gestantes

Vitamin D and obstetric morbidities in pregnant women

Vickie White Loureiro Souza, Maria Luiza Ferreira da Rocha
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 vitamina D participa de processos importantes da gestação, como implantação do embrião, angiogênese, inflamação e metabolismo da glicose. **Objetivos:** Correlacionar os níveis de vitamina D de gestantes com a ocorrência das principais complicações gestacionais: diabetes *mellitus* gestacional, doença hipertensiva da gestação e trabalho de parto prematuro. **Métodos:** Estudo observacional, analítico, longitudinal, prospectivo e de coorte, realizado entre abril de 2021 a abril de 2022, na Seção de Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", São Paulo. Foram dosados níveis de vitamina D em gestantes antes de 20 semanas e no dia do parto. De acordo com os níveis apresentados estratificaram-se grupos usando os seguintes níveis de hidróxi-vitamina D (25-OH-D): ≥ 30 -100ng/mL suficiente, ≥ 20 -<30ng/mL insuficiente e <20ng/mL: deficiente. As variáveis analisadas foram: desenvolvimento de doença hipertensiva gestacional, diabetes *mellitus* gestacional e trabalho de parto prematuro e os dados foram obtidos no prontuário eletrônico hospitalar. Além disso, avaliou-se com questionários a aderência ao tratamento, ingestão de alimentos ricos em vitamina D e exposição solar 3 vezes na semana durante a gestação e realizadas comparações. **Resultados:** O estudo incluiu 207 gestantes, das quais 31,9 % eram deficientes e 68,1% insuficientes. Aderiram ao tratamento 81,6% e 18,4% não aderiram. Entre as que suplementaram (N=169), observou-se que a vitamina D do dia do parto melhorou em 89,3% das pacientes. Das que não aderiram (N=38), 13,2% melhorou. No grupo que tratou, a exposição solar foi ausente em 61,5% e presente em 38,5%. Não houve relação estatística significativa entre aderência ao tratamento e as 49,3% pacientes que utilizaram alimentos ricos em vitamina D. Das insuficientes 84,4% melhoraram os níveis de vitamina e das deficientes somente 56,1%. Entre as que não trataram, 68,4% desenvolveram doenças e somente 33,1% das que trataram adoeceram. O diabetes *mellitus* gestacional foi observado em 44,7% das que não suplementaram e 12,4% das que suplementaram. Quanto ao risco de desenvolver doença hipertensiva gestacional em pacientes que aderiram ao tratamento, não houve diferença estatística quando se comparou ao grupo de pacientes que aderiram. **Conclusão:** Níveis reduzidos de vitamina D na gestação associaram a uma frequência maior de diabetes *mellitus* gestacional. Suplementação dessa vitamina na gravidez não influenciou o desenvolvimento de doença hipertensiva gestacional ou trabalho de parto prematuro.

Descritores: Vitamina D; Gestantes; Hipertensão Induzida pela Gravidez; Diabetes Gestacional; Trabalho de Parto Prematuro.

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D participates in important processes of pregnancy such as embryo implantation, angiogenesis, inflammation and glucose metabolism. **Objectives:** to correlate vitamin D levels in pregnant women with the occurrence of the main gestational complications: gestational diabetes mellitus, hypertensive disease of pregnancy and premature labor. **Methods:** Observational, analytical, longitudinal, prospective and cohort study, carried out between April 2021 and April 2022, in the Obstetrics Section of the Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, São Paulo. Vitamin D levels were measured in pregnant women before 20 weeks and on the day of delivery. According to the levels presented, groups were stratified using the following levels of hydroxyl vitamin D (25-OH-D): ≥ 30 -100 ng/mL sufficient, ≥ 20 -<30 ng/mL insufficient and <20ng/m: deficient. The variables analyzed were the development of gestational diabetes mellitus, hypertensive disorders of pregnancy and preterm labor and the data were obtained from the hospital’s electronic medical system. In addition, adherence to treatment, intake of foods rich in vitamin D and sun exposure 3 times a week during pregnancy were evaluated with questionnaires and comparisons were made. **Results:** The study included 207 pregnant women, of which 31.9% were deficient and 68.1% were insufficient. 81.6% adhered to the treatment and 18.4% did not adhere. Among those who supplemented (N=169), it was observed that vitamin D on the day of delivery improved in 89.3% of patients. Of those who did not adhere (N=38), 13.2% improved. In the treated group, sun exposure was absent in 61.5% and present in 38.5%. There was no statistically significant relationship between adherence to treatment and the 49.3% patients who used foods rich in vitamin D. Of those who were insufficient, 84.4% improved their vitamin levels and of those who were deficient, only 56.1%. Among those who were not treated, 68.4% developed diseases and only 33.1% of those who were treated became ill. Gestational diabetes mellitus was observed in 44.7% of those who did not supplement and 12.4% of those who supplemented. Regarding the risk of developing gestational hypertensive disease in patients who adhered to treatment, there was no statistical difference when compared to the group of patients who adhered to treatment. **Conclusion:** reduced levels of vitamin D during pregnancy were associated with a higher frequency of gestational diabetes mellitus. Supplementation of this vitamin during pregnancy did not influence the development of gestational hypertensive disease or premature labor.

Keywords: Vitamin D; Pregnant Woman; Hypertension, Pregnancy-Induced; Diabetes, Gestational; Obstetric Labor, Premature.

Correspondência:

Vickie White Loureiro Souza
E-mail: vickie_wls@hotmail.com
Data de submissão: 10/11/2023
Data de aceite: 09/05/2024

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

A vitamina D ou 25-OH-D pode estar associada a muitos processos, incluindo efeitos de diferenciação e proliferação celular, secreções hormonais, ação sobre o sistema imunológico e algumas doenças crônicas não transmissíveis. Além disso, participam da mecânica do sistema musculoesquelético e da regulação do metabolismo do cálcio, fósforo, hormônio da paratireoide (PTH) e calcitonina. É um fator necessário para o crescimento e manutenção do tecido ósseo e homeostase tanto do cálcio como do fósforo¹.

Existem duas fontes de vitamina D, uma exógena adquirida pela dieta na forma de vitamina D2 (calciferol) e D3 (colecalfiferol) e a outra pela produção endógena, que ocorre na pele mediante ação da radiação ultravioleta B (UVB) pela fotólise, que transforma o 7-deidrocolesterol em vitamina D3¹.

Na gestação, ocorrem mudanças significativas no metabolismo do cálcio e da vitamina D para atender às necessidades de mineralização óssea do feto. A gestante se adapta às necessidades do produto da concepção e aumenta a absorção de cálcio no início da gestação. Atinge o nível máximo no último trimestre. Isso ocorre com o aumento da absorção intestinal e diminuição da excreção urinária¹.

Durante a gravidez, a vitamina D participa de diversos processos importantes, tais como: implantação do embrião, angiogênese, sistema imunológico, inflamação, metabolismo da glicose entre outros. Yue, et al.² questionaram se os baixos níveis maternos de vitamina D antes de 20 semanas de gestação estariam associados a um risco aumentado de doenças hipertensivas gestacionais (DHG) como a pré-eclâmpsia e, especialmente, pré-eclâmpsia grave de início precoce. Ademais, Wetta, et al., expuseram que a ingestão de suplementos de vitamina D durante a gravidez

diminuiu o risco subsequente de pré-eclâmpsia e, também questionaram uma possível associação da deficiência de vitamina D com vaginose bacteriana, um fator de risco para trabalho de parto prematuro. Também, Yue, et al., demonstraram que níveis suficientes de vitamina D antes das 20 semanas seria um fator protetor para o desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional²⁻⁴.

As síndromes hipertensivas que ocorrem na gestação, em especial a doença hipertensiva gestacional (DHEG), acarretam risco real e impacto significativo nos indicadores relacionados à saúde materna e infantil. Além de constituir fator causal para mortes maternas e perinatais, implica em limitações definitivas na saúde materna e graves problemas decorrentes da prematuridade iatrogênica associada, sendo a DHEG a principal causa de prematuridade eletiva no Brasil. Não existem informações precisas sobre a incidência de pré-eclâmpsia em todo o mundo, porém estima-se que ocorra entre 3,0% e 5,0% das gestações. Especificamente no Brasil, a incidência é de aproximadamente 1,5% e 0,6% de eclâmpsia⁵.

A DHEG é definida por hipertensão arterial (pressão arterial sistólica de 140 mmHg ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg), diagnosticada pela primeira vez após a 20ª semana de gestação associada a um dos critérios clínicos e/ ou laboratoriais específicos de sua fisiopatologia⁵.

A implantação e o desenvolvimento anormais da placenta associados à má perfusão uteroplacentária são consideradas as principais causas de pré-eclâmpsia. A implantação anormal pode se originar da resposta do sistema imunológico materno à placenta após interrupção da tolerância imunológica durante a gravidez. Metanálises e revisões sistemáticas concluíram que uma baixa concentração sérica materna de 25-OH-

D antes de 20 semanas está associada a um risco aumentado de DHEG².

Diabetes *mellitus* gestacional (DMG), é outra doença que também pode se associar a níveis deficientes de vitamina D. É definido como intolerância à glicose diagnosticada durante a gravidez, seja por alteração da glicemia de jejum na primeira consulta de pré-natal ou no teste de tolerância oral a glicose (TOTG) realizada entre 24 e 28 semanas. A DMG é um problema em nível mundial. Segundo a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO, 2017)⁵, nas últimas décadas, a prevalência de DMG variou de 1 a 37,7%, com média mundial de 16,2%⁶. As estimativas populacionais de frequência de hiperglicemia na gestação no Brasil são conflitantes, porém o Sistema Único de Saúde (SUS) estima que a prevalência seja de aproximadamente 18%, o que pode comprometer a qualidade de vida materna como a sobrevida do binômio materno fetal⁵⁻⁶.

As complicações neonatais relacionadas à DMG, são hiperbilirrubinemia, hipoglicemia, hipocalcemia, retardo de crescimento intrauterino, policitemia, síndrome da angústia respiratória (SAR), macrossomia e má formação. Além disso, a hiperglicemia durante a gestação também aumenta os riscos dessas crianças desenvolverem obesidade, síndrome metabólica e diabetes na vida futura⁶.

A fisiopatologia do DMG inclui resistência à insulina e/ou insuficiência relativa da mesma. Yue, et al.² demonstraram que níveis suficientes de vitamina D antes de 20 semanas de gestação reduz o risco de desenvolver intolerância à glicose e conseqüentemente diabetes gestacional. Além disso, relataram que a suplementação de vitamina D durante a gravidez pode reduzir a incidência de DMG^{4,6}.

O trabalho de parto prematuro (TPP) associa-se a 75% dos nascimentos antes da 37^a semana de gestação. É diagnosticado quando

ocorrem ao menos quatro contrações em 20 minutos ou oito contrações em 60 minutos associadas a dilatação cervical de no mínimo 1 cm, além de esvaecimento cervical⁷.

A cada ano, nascem 15 milhões de neonatos prematuros em todo o mundo. Desses, 1,1 milhões morrem como resultados de complicações relacionadas à idade muito precoce e ainda, em longo prazo podem sofrer graves conseqüências como dificuldades de aprendizagem e autismo. O trabalho de parto prematuro possui etiologia multifatorial. Embora sua fisiopatologia permaneça desconhecida, há fortes evidências de que a infecção intrauterina é um importante fator de risco⁷.

Wetta, et al.,³ questionaram se a carência de vitamina D estaria relacionada a maior prevalência de TPP, uma vez que a 1,25-dihidroxitamina D pode reduzir infecções bacterianas, principalmente vaginose bacteriana que atuaria como fator de risco para TPP.

Quando são considerados que vários estudos observacionais correlacionam a carência de vitamina D em gestantes com a ocorrência de doenças como DHEG, DMG e TPP, o presente estudo pretende avaliar os níveis séricos de vitamina D em gestantes que realizaram pré-natal no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-FMO), em São Paulo e verificar possíveis correlações com o desenvolvimento de doenças durante a gestação.

Além disso, as posologias recomendadas para administração de vitamina D durante a gestação são variáveis. A organização mundial da saúde (OMS) em 2019 recomendou 200UI por dia para gestantes que apresentassem níveis inferiores à normalidade. Desde 2017 a FEBRASGO recomenda uso de doses de 4.000-6.000UI por dia, na gravidez, enquanto o departamento de saúde do Reino Unido recomendou em 2018 suplementação com 400UI por dia de vitamina D⁸⁻¹⁰.

OBJETIVO GERAL

- Correlacionar os níveis de vitamina D em gestantes com a ocorrência das seguintes complicações gestacionais: diabetes mellitus gestacional, doenças hipertensivas da gestação e trabalho de parto prematuro.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a associação dos níveis de vitamina D e o desenvolvimento de outras comorbidades;
- Avaliar aderência ao tratamento proposto;
- Avaliar a eficácia da posologia de suplementação de vitamina D prescrita em consulta pré-natal.

MÉTODOS

Estudo observacional, analítico, longitudinal, prospectivo e de coorte, realizado entre abril de 2021 e abril de 2022, na Seção de Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO na cidade de São Paulo, em que se avaliou a correlação dos níveis de vitamina D em gestantes e a ocorrência de complicações obstétricas, além da efetividade da posologia prescrita e a aderência ao tratamento proposto.

Foram dosados os níveis de vitamina D no sangue periférico das grávidas em dois momentos: antes de 20 semanas (durante acompanhamento pré-natal) e no momento do parto. Os níveis de vitamina D na gestação foram estratificados usando os seguintes níveis de 25-OH-D: suficiente: ≥ 30 -100ng/mL, insuficiente: ≥ 20 - <30ng/mL, deficiente: <20ng/mL¹¹. Dessa forma, foram constituídos dois grupos: insuficientes e deficientes.

Para pacientes que apresentaram insuficiência ou deficiência de 25-OH-D antes de 20 semanas de idade gestacional foi prescrito pelo médico pré-natalista 2000UI / dia de vitamina D até o momento do parto, conforme

esquema recomendado pelo Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG)¹².

As seguintes variáveis foram avaliadas:

- Avaliação da pressão arterial ao longo do acompanhamento do pré-natal, desenvolvimento de Doença Hipertensiva Gestacional;
- Diagnóstico de DMG;
- Ocorrência de trabalho de parto prematuro;
- Ocorrência de desfechos desfavoráveis no dia do parto;
- Aderência ao tratamento.

A doença hipertensiva gestacional foi definida como o surgimento de hipertensão (PA $\geq 140/90$) após 20 semanas de gravidez. O diabetes *mellitus* gestacional foi definido por glicemia de jejum na primeira consulta superior ou igual a 92 mg/dL ou quando TOTG com 75g de sobrecarga de glicose, realizado entre 24-28 semanas de gestação apresentou ao menos um valor alterado. Os parâmetros considerados foram: em jejum, maior ou igual a 92 mg/dL; maior ou igual a 180 mg/dL na 1ª hora pós prandial e maior ou igual a 153 mg/dL, na 2ª hora pós prandial. Já o trabalho de parto prematuro, foi considerado quando a gestante em idade gestacional inferior a 37 semanas, apresentou ao menos quatro contrações em 20 minutos associadas a dilatação cervical de pelo menos 1 cm além de esvaecimento cervical.

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão incluíram todas as gestantes que:

- Realizaram pré-natal no HSPE e não apresentavam comorbidades prévias;
- Foram admitidas em trabalho de parto no Centro Obstétrico do HSPE-SP;
- Assinaram termo de consentimento informado sobre o estudo concordando em participar do estudo;
- Responderam ao questionário sobre a suplementação de vitamina D.

Crítérios de não inclusão

Compreenderam os critérios de não inclusão todas as gestantes que:

- Apresentavam antecedentes de hipertensão arterial crônica, diabetes ou trabalho de parto prematuro;
- Possuíam gestações múltiplas;
- Apresentaram antecedentes de cirurgia bariátrica;
- Eram portadoras de Doença de Chron ou Retocolite ulcerativa;
- Portavam fetos com anomalias;
- Não realizaram a dosagem sérica de vitamina D antes de 20 semanas;
- Não assinaram termo de consentimento livre e esclarecido sobre o estudo (TCLE).

Conforme a aderência ao tratamento formou-se dois grupos: as pacientes que aderiram à suplementação e as que não aderiram. Entre aquelas que aderiram ao tratamento foi analisado se houve melhora dos níveis de vitamina D e se atingiram valores superiores a 30ng/mL no dia do parto. As pacientes que não apresentaram melhora foram comparadas com o grupo das pacientes que não aderiram.

No grupo das pacientes que apresentaram melhora dos níveis de vitamina D, verificaram-se a interferência de alimentação rica nesse nutriente e exposição solar três vezes na semana durante a gestação. Também foi estudada a prevalência de outros desfechos como crescimento intrauterino restrito, colestase gravídica, COVID, hipotireoidismo, mecônio, placenta previa, pielonefrite e polidrâmnio. O mesmo foi realizado no grupo das pacientes que não apresentaram melhora na 2ª dosagem de vitamina D e feita uma comparação.

Todos os dados de anamnese, exame físico, desfechos obstétricos foram obtidos

de prontuário médico eletrônico, via sistema online "MV". No momento da internação para o parto, verificou-se a adesão ao tratamento.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa sob CAAEE nº 4780221.9.000.45463 da Plataforma Brasil. As pacientes não foram identificadas de modo a respeitar sua privacidade e o sigilo das informações obtidas e analisadas.

A análise estatística foi realizada através da tabulação dos dados no programa Excel Office 2010 e utilizados os softwares SPSSV20 e Minitab 16. A estatística descritiva foi feita a partir do cálculo das frequências absoluta e percentual descritos nas tabelas. A comparação entre os grupos foi realizada pelo "Teste de Igualdade de Duas Proporções" e pelo "Teste de Qui-Quadrado".

Considerou-se o risco alfa menor ou igual a 5% e intervalo de confiança de 95%. Os resultados foram discutidos a partir de bibliografia específica¹³⁻¹⁴.

RESULTADOS

Entre abril de 2021 e abril de 2022 ocorreram 720 partos no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Entre as parturientes 50 realizaram pré-natal externo, 180 apresentaram hipertensão arterial crônica, diabetes ou história de trabalho de parto prematuro anterior. Trinta apresentavam outras comorbidades como: gestações múltiplas, antecedentes de cirurgia bariátrica, doença de Chron, retocolite ulcerativa ou anomalias fetais.

Ademais, na primeira consulta de pré-natal, 173 pacientes não apresentaram insuficiência de vitamina D e 80 parturientes não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido ou não responderam ao questionário e, portanto, não foram incluídas no estudo.

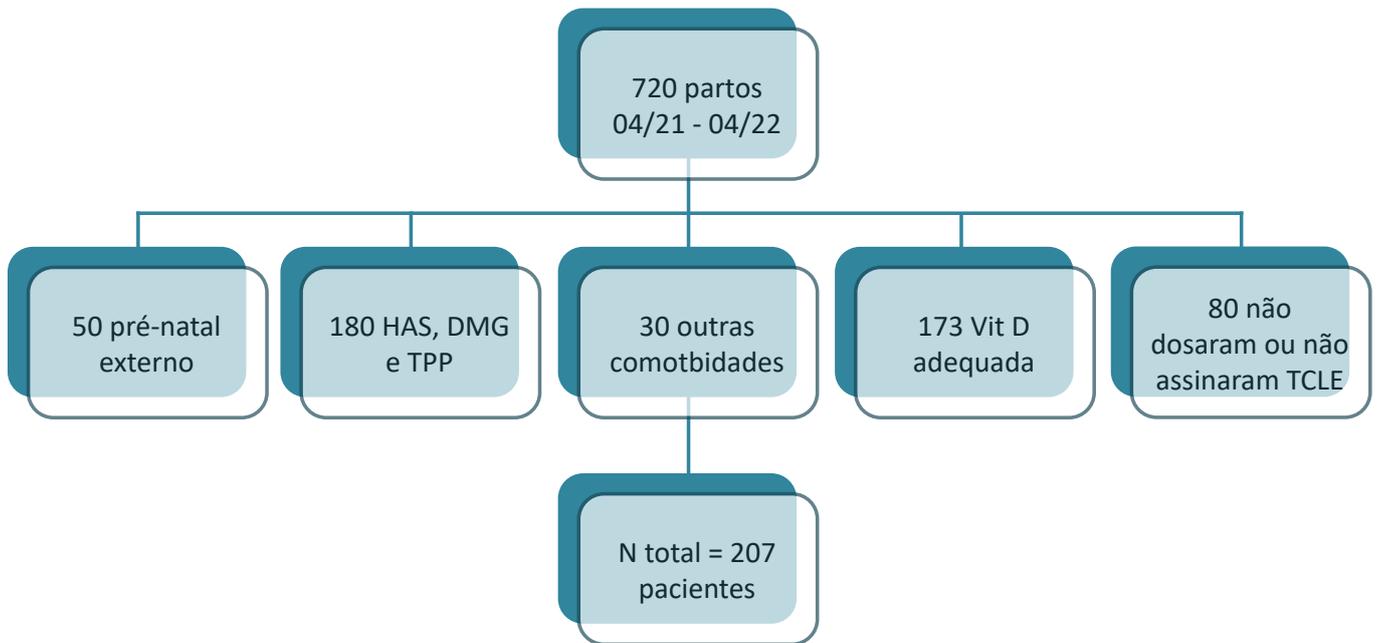


Figura 1 - Número total da amostra

Dessa forma, participaram do trabalho 207 pacientes (Figura 1) que apresentavam idade mínima de 16 e máxima de 47 anos, o que resultou na média de idade de $33,5 \pm 0,9$ anos, ou seja, a média variou de 32,6 a 34,4 anos com 95% de confiança estatística.

As três variáveis (idade materna, primeira e segunda dosagens de vitamina D) possuíam baixa variabilidade (coeficiente de variação - que avalia o quanto de variabilidade representa da média - inferior a 50%), o que corresponde a uma homogeneidade dos resultados.

Tabela 1-Dados referentes a gestantes acompanhadas no HSPE

	Média	Mediana	DP
Idade	33,5	35	6,7
VIT D – p. natal	22,30	22,40	5,05
VIT D - Dia do parto	36,77	37,90	10,86

N = 207 - Intervalo de confiança (IC). Desvio padrão (DV)

Do total da amostra (N=207), 31,9 % das gestantes (N=66), possuíam deficiência de vitamina D (nível sérico <20ng/ml), enquanto, que 68,1 % (N=141) apresentaram insuficiência (nível séricos entre 20-30ng/ml), $p < 0,001$.

Das 207 pacientes, 39,6% (N=82) desenvolveram comorbidades, sendo 3,4%(N=7) doença hipertensiva da gestação, 18,4% (N=38) diabetes *mellitus* gestacional e 2,4 % (N=5) de trabalho de parto prematuro, conforme descrito na Figura 2.

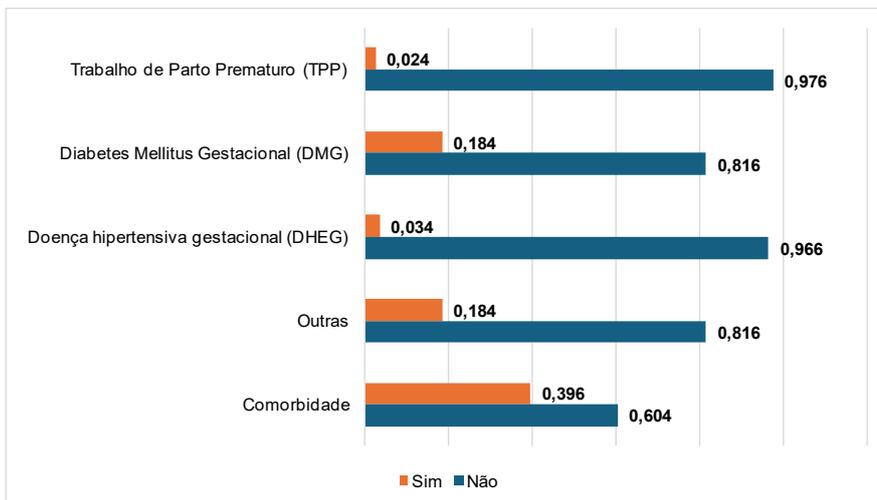


Figura 2 - Prevalência de comorbidades das parturientes (2021/22). *100% = N de 207 = Amostra total.

Todas as pacientes que demonstraram insuficiência ou deficiência de vitamina D foram orientadas a repor. Cento e sessenta e nove gestantes (81,6 %) aderiram ao tratamento com 2.000UI de Vitamina D por dia, enquanto 18,4 % (N=38) não aderiram (p=0,060).

Entre aquelas que realizaram o tratamento (N=169), observou-se que a posologia de 2.000 UI diárias foi suficiente, pois implicou em melhora no valor sérico da Vitamina D na 2ª dosagem (dia do parto) em 89,3% (N=151). Das que não aderiram (N=38), observou-se que não houve melhora em 86,8% (N=33) das pacientes.

A exposição solar três vezes na semana foi observada em 38,5% (N=65) das que aderiram ao tratamento, o que demonstra que esse fator não influenciou na melhora da vitamina D, conforme disposto nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Análise das variáveis relacionadas aos níveis de vitamina D na 1ª consulta de pré-natal - HSPE 2021 - 2022

		Deficiente		Insuficiente		Total		P-valor
		N	%	N	%	N	%	
Aderência ao tratamento (2000 UI/dia)	Não	17	25,8	21	14,9	38	18,4	0,060
	Sim	49	74,2	120	85,1	169	81,6	
Melhora VIT D (dia do parto)	Não	29	43,9	22	15,6	51	24,6	<0,001
	Sim	37	56,1	119	84,4	156	75,4	
Alimentação	Não	33	50,0	72	51,1	105	50,7	0,887
	Sim	33	50,0	69	48,9	102	49,3	
Exposição solar 3 x por semana	Não	42	63,6	83	58,9	125	60,4	0,513
	Sim	24	36,4	58	41,1	82	39,6	
Comorbidades	Não	38	57,6	87	61,7	125	60,4	0,572
	Sim	28	42,4	54	38,3	82	39,6	
DHEG	Não	65	98,5	135	95,7	200	96,6	0,309
	Sim	1	1,5	6	4,3	7	3,4	
DMG	Não	51	77,3	118	83,7	169	81,6	0,267
	Sim	15	22,7	23	16,3	38	18,4	
TPP	Não	65	98,5	137	97,2	202	97,6	0,564
	Sim	1	1,5	4	2,8	5	2,4	
OUTRAS	Não	52	78,8	117	83,0	169	81,6	0,468
	Sim	14	21,2	24	17,0	38	18,4	

*Nível sérico de vitamina D <20ng/ml. **Nível sérico de vitamina D entre 20-30ng/ml.

Houve significância estatística na distribuição de quase todos os fatores, com exceção da alimentação, pois não se verificou diferença estatística significativa entre os 50,7% (N=105) das gestantes que não se alimentaram com alimentos ricos em vitamina D durante o pré-natal e os 49,3% (N=102) que se alimentaram (p-valor = 0,768).

Foi possível observar que tanto as pacientes deficientes quanto as pacientes com insuficiência de vitamina D aderiram ao tratamento sem significância estatística nos dois grupos. Das variáveis correlacionadas com os níveis de vitamina D da 1ª consulta, somente uma obteve relação estatisticamente significativa: a melhora da 2ª dosagem. Isto se deve à observação de que as 119 pacientes insuficientes apresentaram 84,4% de melhora no segundo valor enquanto as 37 pacientes com deficiência apresentaram somente 56,1% (p-valor <0,001) – Tabela 4.

Tabela 5 - Relação entre aderência ao tratamento variável no dia do parto de gestantes do HSPE, 2021-22.

N		Não aderiu (38)		Aderiu (169)		Total		P-valor
		%	N	%	N	%	N	
Melhora VIT D (Dia do parto)	Não	33	86,8%	18	10,7%	51	24,6%	<0,001
	Sim	5	13,2%	151	89,3%	156	75,4%	
Alimentação	Não	17	44,7%	88	52,1%	105	50,7%	0,414
	Sim	21	55,3%	81	47,9%	102	49,3%	
Exposição ao sol 3 x por semana	Não	21	55,3%	104	61,5%	125	60,4%	0,475
	Sim	17	44,7%	65	38,5%	82	39,6%	
Comorbidades	Não	12	31,6%	113	66,9%	125	60,4%	<0,001
	Sim	26	68,4%	56	33,1%	82	39,6%	
DHEG	Não	36	94,7%	164	97,0%	200	96,6%	0,478
	Sim	2	5,3%	5	3,0%	7	3,4%	
DMG	Não	21	55,3%	148	87,6%	169	81,6%	<0,001
	Sim	17	44,7%	21	12,4%	38	18,4%	
TPP	Não	36	94,7%	166	98,2%	202	97,6%	0,206
	Sim	2	5,3%	3	1,8%	5	2,4%	
OUTRAS	Não	31	81,6%	138	81,7%	169	81,6%	0,991
	Sim	7	18,4%	31	18,3%	38	18,4%	

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)/ Doença hipertensiva gestacional (DHEG)/ Trabalho de Parto Prematuro (TPP).

Apresentaram melhora na segunda dosagem de vitamina D 156 pacientes, o equivalente a 89,3% (N=151) entre aquelas pacientes que aderiram e 13,2% (N= 5) entre aquelas que não aderiram ao tratamento (p<0,001).

Quanto ao surgimento de comorbidades, 33,1% (N=56) entre quem aderiu ao tratamento não foram observados desfechos desfavoráveis ao longo da gestação, enquanto 68,4% (N=26) das pacientes que não aderiram desencadearam alguma morbidade, conforme Figura 2.

Quando analisado desenvolvimento de DHEG em pacientes que aderiram ao tratamento e em pacientes que não aderiram, não houve diferença estatística.

Houve diferença com significância estatística no surgimento de DMG uma vez que das 169 gestantes que aderiram ao tratamento, 12,4% (N=21) desenvolveram diabetes. Entre as 38 pacientes que não aderiram ao tratamento, 44,7 % (N=17) desenvolveram diabetes na gravidez (p-valor <0,001).

A população estudada apresentou outras comorbidades tais como: crescimento intrauterino restrito (CIUR), colestase, infecção por COVID, mecônio (sofrimento fetal agudo), placenta prévia, pielonefrite, polidrâmnio e foram agrupadas na figura 2 na categoria "OUTRAS". Não houve diferença na incidência dessas doenças com relevância estatística quanto à aderência ou não ao tratamento.

Conforme disposto na figura 2, constatou-se que as pacientes que apresentaram melhoras da vitamina na segunda dosagem desenvolveram menos comorbidades. Ademais, exposição solar três vezes na semana e alimentação rica neste nutriente foram fatores que não influenciaram a melhora da vitamina D.

DISCUSSÃO

Entre as gestantes analisadas no estudo, observou-se que a grande maioria (68,1%) apresentou níveis insuficientes de vitamina D e em menor proporção (31,9%) níveis deficientes. Possivelmente por se tratar de uma população com nível socioeconômico diferenciado, com mais acesso a informações, esclarecimentos sobre as necessidades nutricionais e os benefícios de manter níveis adequados dessa vitamina e com acesso direto a alimentos ricos neste nutriente. Situação similar foi observada em estudos de Vollebregt, et al., e de van Eijdsen, et al., citados por van Weert, et al., realizado em Amsterdam (2004), com 2.074 mulheres nulíparas sem hipertensão pré-existente e com *status* conhecido de vitamina D antes de 17 semanas, das quais 21,3% (N= 442) era insuficiente e 9,9 % (N= 206) era deficiente e 60,9 % (N=1263) eram normais¹⁵.

Um número muito maior de gestantes aderiu ao tratamento proposto, o que pode ser atribuído a uma boa assistência pré-natal no HSPE. Entretanto, o estudo se limitou em não uniformizar uma única marca ou recomendação de laboratório, visto que não

recebeu patrocínio de terceiros. Dessa forma, os resultados podem ter sido influenciados pela divergência entre as formulações utilizadas pelas pacientes.

A posologia de 2.000 UI/dia de vitamina D prescrita implicou na melhora do valor sérico da dosagem no dia do parto em 89% das gestantes entre as que aderiram ao tratamento. Tal resultado concorda com um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo realizado na Nova Zelândia (2014) com 260 gestantes em que se provou a segurança e a eficácia de 2.000UI diárias de vitamina D instituídas a partir de 27 semanas até o momento do parto. Contudo, tais resultados são discordantes dos observados na população de gestantes árabes avaliada entre 2008 e 2011 em um estudo randomizado, controlado e duplo-cego que avaliou a suplementação diária de vitamina D com 400, 2.000 ou 4.000 UI e concluiu que a posologia de 4.000 UI/dia era a mais eficaz¹⁶⁻¹⁸.

Marrafon, et al.,¹⁰ realizaram revisão de literatura, na qual um dos fatores avaliados para a deficiência materna de vitamina D durante a gestação seria a localização geográfica. Segundo esses autores, em regiões localizadas em altas latitudes ou áreas urbanas com excesso de prédios e poluição, haveria uma baixa penetração dos raios UVB na pele e menor conversão em vitamina D3. Em contrapartida, o presente estudo, realizado na cidade de São Paulo, região também urbana, observou-se que a maioria das pacientes que apresentou melhora na segunda dosagem não se expôs três vezes na semana ao sol, e foi, portanto, um hábito que não influenciou nos resultados. Além disso, vale ressaltar que até o presente momento desconhece-se qual o nível de exposição ao sol segura e suficiente para manter níveis adequados dessa vitamina¹⁰.

Quanto à alimentação rica em vitamina D, 50,7% das gestantes se preocuparam com a

dieta, enquanto o restante não. Dessa forma, como foi distribuída igualmente a metade da população estudada, a alimentação não foi um fator de confusão na melhora dos níveis da vitamina. Em contrapartida, um estudo realizado em Amsterdam (2004), com 2.074 mulheres nulíparas sem hipertensão pré-existente e com *status* conhecido de vitamina D antes de 17 semanas, evidenciou que os principais fatores de confusão foram índice de massa corporal (IMC), alimentação, estação da coleta da amostra, nível socioeconômico, nível de escolaridade, estado civil, etnia, paridade, idade materna e tabagismo. O presente estudo apresenta limitação uma vez que não foram avaliadas tais variáveis¹⁵.

O grupo de insuficiência demonstrou uma melhora significativa na segunda dosagem de vitamina D em comparação com o grupo de deficiência. É muito mais fácil se atingir o nível adequado da vitamina entre as pacientes que partiram de uma dosagem mais próxima do valor da normalidade quando comparadas àquelas que apresentavam níveis mais baixos.

Pacientes que aderiram à suplementação da vitamina e por consequência apresentaram melhora na segunda dosagem, desenvolveram menos comorbidades, provavelmente a custos de diabetes *mellitus* gestacional, cuja incidência foi a mais relevante. Tal resultado se assemelha ao de Pleskalová, et al. que avaliaram 76 pacientes na República Tcheca e concluíram que quando se aumenta o nível sérico de 12,5 nmol/L de 25 (OH) D, diminui-se em 12% o risco de DMG¹⁹.

Quando analisado o desenvolvimento de doença hipertensiva gestacional nas pacientes que aderiram à suplementação na gestação, não houve diferença estatística significativa, o que difere de um estudo publicado por Marya, et al.,²⁰. Os autores analisaram 400 gestantes e evidenciaram que a suplementação de vitamina D reduz o risco de pré-eclâmpsia, em

comparação com controles não suplementados. Contudo, deve ser destacado que, apesar das evidências favoráveis, a OMS não recomenda a suplementação com vitamina D como estratégia para prevenção da pré-eclâmpsia para gestantes de alto risco^{16, 21-23}.

Uma revisão sistemática publicada em 2019 pela Cochrane (revisão de 2012/16) reuniu 30 estudos clínicos realizados em vários países sobre os efeitos de suplementação de vitamina D durante a gravidez. Esses estudos envolveram 7.033 mulheres, e os resultados sugerem que suplementar gestante apenas com vitamina D, isolada, provavelmente reduz o risco de PE, DMG, baixo peso ao nascer e hemorragia pós-parto grave. Entretanto, faz pouca ou nenhuma diferença no risco de desenvolver TPP. Esses achados são concordantes com o presente estudo em relação ao TPP uma vez que não houve diferença estatística no seu desenvolvimento no grupo de pacientes que aderiram ao tratamento quando comparados àqueles que não aderiram²¹.

Como a incidência de outras comorbidades se apresentou na população estudada numa frequência baixa, não foi possível correlacionar os níveis de vitamina D com essas doenças, sendo outra limitação do estudo.

As evidências científicas atuais não são suficientes para recomendar que todas as gestantes tomem suplementos de vitamina D de rotina durante o pré-natal uma vez que estudos incluem poucas participantes, com marcas de suplementação diferenciadas, grupos heterogêneos, além de não haver avaliação de possíveis efeitos adversos decorrentes dessa suplementação.

CONCLUSÃO

A suplementação de vitamina D durante a gestação não influenciou no desenvolvimento da doença hipertensiva

gestacional ou trabalho de parto prematuro. Nível inadequado dessa vitamina na gravidez se associou ao surgimento de diabetes *mellitus* gestacional. Outros desfechos como crescimento intrauterino restrito, colestase, infecção por COVID, mecônio (sofrimento fetal agudo), placenta prévia, pielonefrite e polidrâmnio não sofreram influência com a

reposição de vitamina D na gestação.

A maioria das gestantes aderiu ao tratamento proposto e a posologia de 2.000UI/dia foi suficiente para correção dos níveis séricos de vitamina D entre as pacientes atendidas no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" em São Paulo.

REFERÊNCIA

1. Dias BA, Fraga CA, De Rezende Goston HS, Guerra PB, Heringer VC, Rodrigues YS, et al. Blood dosage of vitamin D in pregnant women and association with preeclampsia and fetal low weight. *Asploro J Biomed Clin Case Rep.* 2020;3(1):51-61.
2. Yue CY, Gao JP, Zhang CY, Ying CM. Is serum vitamin D deficiency before gestational 20 weeks a risk factor for preeclampsia? *Clin Nutr.* 2021;40(6):4430-35.
3. Wetta LA, Biggio JR, Cliver S, Abramovici A, Barnes S, Tita At. Is midtrimester vitamin D status associated with spontaneous preterm birth and preeclampsia? *Am J Perinatol.* 2014;31(6):541-46.
4. Yue CY, Ying CM. Sufficiency serum vitamin D before 20 weeks of pregnancy reduces the risk of gestational diabetes mellitus. *Nutr Metab.* 2020;17:89.
5. Pré-eclampsianos seus diversos aspectos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2017.
6. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. *Femina.* 2019;47(11):786-96.
7. Bittar RE, Zugaib M. Tratamento do trabalho de parto prematuro. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(8):415-22.
8. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. Maternal Vitamin D supplementation during pregnancy. *Br Med Bull.* 2018;126(1):57-77.
9. A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: Federação das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; nº 14/ Comissão Nacional Especializada em Osteoporose).
10. Marrafon AA, Gomes SF, Moreira NI, Santos JK, Nascimento VS, Cruz RC. Uma revisão sobre a Vitamina D seus efeitos e problematizações em sua ausência. *Braz Appl Sci Rev.* 2020;4(5):3202-10.
11. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, Lazaretti-Castro M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(5):411-33.
12. COG Committee Opinion nº 495: Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):197-98.
13. Fonseca JS, Martins GA. Curso de Estatística. 6 ed. São Paulo: Atlas; 1996.
14. Spiegel MR. Estatística. 3 ed. São Paulo; Makron Books do Brasil; 1993-1994.
15. van Weert B, van den Berg D, Hrudehy EJ, Oostvogels AJ, Miranda E, Vrijkotte TG. Is first trimester vitamin D status in nulliparous women associated with pregnancy related hypertensive disorders? *Midwifery.* 2016;34:117-22.
16. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum

- 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics*. 2014;133(1):e143-53.
17. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2337-46.
18. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
19. Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, Huang J, Grote N, Vander Stoep A, Williams MA. Early pregnancy maternal vitamin d concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;29(3):200-10.
20. Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1987;24(1):38-42.
21. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(7):CD008873.
22. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2014.
23. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO; 2020.

Qual tipo de refluxo é predominante no esôfago de Barrett longo: ácido ou não ácido?

Which type of reflux is predominant in long Barrett's esophagus: acidic or non-acidic?

Janedson Baima Bezerra Filho, Luiz Henrique de Souza Fontes, Renato Luz Carvalho
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brazil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: Vários relatos sugerem que o refluxo não ácido pode produzir esofagite, esôfago de Barrett e até o adenocarcinoma esofágico. Embora o refluxo ácido seja o principal fator no desenvolvimento do esôfago de Barrett, o refluxo biliar (não ácido) pode ter um papel sinérgico na fisiopatologia dessa doença. A supressão ácida agressiva com inibidor de bomba de prótons diminui acentuadamente ambos. **Objetivo:** Determinar a prevalência do refluxo não ácido no esôfago de Barrett longo através da impedância-pHmetria prolongada. **Método:** Foram avaliados, retrospectivamente, 10 indivíduos com esôfago de Barrett longo (>3,0 cm) entre março e dezembro de 2022, submetidos ao exame de impedância-pHmetria de 24 horas. **Resultados:** 60% dos pacientes apresentaram refluxos tanto ácidos quanto não ácidos. Apenas 30% tiveram refluxos não ácidos e 10% apresentaram somente refluxos ácidos. **Conclusão:** Identificou-se que o componente não ácido está envolvido, em uma grande proporção, na patogênese do esôfago de Barrett. É essencial reconhecer o tipo de refluxo predominante nesta doença, crucial para abordar um tratamento mais efetivo, especialmente naqueles indivíduos com sintomas persistentes mediante uma terapia supressora de ácido.

Descritores: Refluxo Duodenogástrico; Refluxo Biliar; Esôfago de Barrett.

ABSTRACT

Introduction: Several reports suggest that non-acid reflux can produce esophagitis, Barrett's esophagus and even esophageal adenocarcinoma. Although acid reflux is the main factor in the development of Barrett's esophagus, bile (non-acid) reflux may have a synergistic role in the pathophysiology of this disease. Aggressive acid suppression with a proton pump inhibitor markedly decreases both. **Objective:** To determine the prevalence of non-acid reflux in long Barrett's esophagus through prolonged impedance-pHmetry. **Method:** 10 individuals with long Barrett's esophagus (>3.0 cm) between March and December 2022 were retrospectively evaluated and underwent a 24-hour impedance-pHmetry test. **Results:** 60% of patients had both acid and non-acid reflux. Only 30% had non-acid reflux and 10% had only acid reflux. **Conclusion:** It was identified that the non-acidic component is involved, to a large extent, in the pathogenesis of Barrett's esophagus. It is essential to recognize the predominant type of reflux in this disease, crucial to provide more effective treatment, especially in those individuals with persistent symptoms using acid suppressive therapy.

Keywords: Duodenogastric Reflux; Bile Reflux; Barrett Esophagus

Correspondência:

Janedson Baima Bezerra Filho
E-mail: janedson@gmail.com
Data de submissão: 22/12/2023
Data de aceite: 29/04/2024

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

O refluxo biliar foi documentado pela primeira vez usando espectrofotometria (Bilitec®) em 1990 e estudos subsequentes mostraram um papel do refluxo duodenogastroesofágico na gênese dos sintomas relacionados à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Gasiorowska et al. demonstraram que, em um grande grupo de pacientes com sintomas relacionados à DRGE, 67% dos pacientes com resposta inadequada ao tratamento com inibidores da bomba de prótons apresentavam refluxo biliar documentado¹⁻⁴.

O esôfago de Barrett e o refluxo não ácido são duas condições médicas relacionadas que envolvem o esôfago e podem causar desconforto significativo e possíveis riscos. O refluxo não ácido pode contribuir para danos e inflamação da mucosa esofágica, semelhante ao refluxo ácido. Os episódios de refluxo não ácido podem conter bile, pepsina e outros conteúdos gástricos capazes de levar a sintomas e possíveis complicações.

Vários relatos sugerem que o refluxo não ácido pode produzir esofagite, esôfago de Barrett e até o adenocarcinoma esofágico⁵.

Embora o refluxo ácido seja o principal fator no desenvolvimento do esôfago de Barrett, o refluxo biliar (não ácido) pode ter um papel sinérgico na fisiopatologia desta doença. A supressão ácida agressiva com inibidor de bomba de prótons diminui acentuadamente ambas afecções⁶.

OBJETIVO

Determinar qual tipo de refluxo, ácido ou não ácido, é prevalente no esôfago de Barrett longo através da impedâncio-pHmetria prolongada.

MÉTODOS

Foram avaliados retrospectivamente, 10 indivíduos com esôfago de Barrett longo

(>3,0 cm) entre março e dezembro de 2022, submetidos ao exame de impedâncio-pHmetria de 24 horas.

A impedâncio-pHmetria foi realizada com equipamento de registro portátil prolongado (24 horas), cateter com 6 campos de impedância e um sensor de antimônio de pHmetria, sem o uso de medicamentos anti-secretores como os inibidores da bomba de prótons, por mais de 7 dias. Os campos de medidas de impedância foram posicionados 3, 5, 7, 9, 15 e 17 cm e o sensor de pHmetria 5,0 cm acima do esfíncter inferior do esôfago, identificado previamente pela manometria esofágica de alta resolução. Nesta foram analisados o tempo total de exposição ácida, o número de refluxos ácido e não ácidos encontrados.

RESULTADOS

De 10 pacientes, 7 eram do sexo masculino e 3 do sexo feminino, com idades entre 36 e 74 anos, mediana de 58. Em todos os pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta foi observado esôfago de Barret, confirmado pelo anatomopatológico que demonstrava metaplasia intestinal, exceto por 1 que também tinha foco de adenocarcinoma. A média da extensão máxima circunferencial do epitélio colunar foi de 4,3 cm (C4,3) e a extensão máxima em forma de linguetas foi de 6,2 cm (M6,2).

Na análise do tempo total de exposição ácida, 7 dos pacientes apresentaram tempo acima do proposto como normal (maior que 6%), variando de 1,6% e 20,7%, com mediana de 10,35%. Quanto ao número de refluxos total, na impedanciometria, todos os 10 indivíduos apresentavam refluxos acima do normal (até 80), com mediana de 120. Ao analisar refluxos ácidos e não ácidos, foram vistos que 6 pacientes apresentaram refluxos tanto ácidos quanto não ácidos, apenas 3 tiveram refluxos não ácidos e 1 indivíduo apresentou somente refluxo ácido.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A relação entre refluxo não ácido e esôfago de Barrett é uma área de pesquisa em andamento e interesse clínico, em especial por sua associação com o desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico. O refluxo ácido tem papel importante na gênese de sintomas do paciente com DRGE e Barrett, porém os dados são limitados sobre a prevalência de episódios de refluxo não ácido nesses pacientes ⁷.

No estudo, foi identificado que 60% dos pacientes com metaplasia intestinal apresentavam tanto refluxos ácidos quanto não ácidos, além de 30% somente refluxo não ácido, demonstrando que 90% deles, tem provável componente não ácido envolvido na patogênese do esôfago de Barrett. Além do ácido, muitos autores acreditam que o refluxo de conteúdos duodenais para o lúmen esofágico representa um fator importante para o desenvolvimento da metaplasia intestinal ⁷. O estudo de Nabil et al. demonstrou que nos seus pacientes, o refluxo misto (ácido e não ácido) foi o padrão principal de refluxo em pacientes com DRGE, concluindo que o refluxo não ácido, sozinho ou misturado com o refluxo ácido, é um achado frequente em pacientes com DRGE e metaplasia intestinal ⁸.

Um paciente foi diagnosticado com metaplasia intestinal (C5M7) e adenocarcinoma esofágico durante o estudo. Chama a atenção

que o paciente em questão apresentou refluxos ácidos dentro do limite da normalidade, porém a quantidade de refluxos não ácidos foi acima do normal. Segundo Wise et al. o refluxo gastroesofágico dos ácidos biliares também parece contribuir para a carcinogênese no esôfago de Barrett. Os ácidos biliares causam danos ao DNA e ativação da via NF-κB nas células metaplásicas de Barrett. Normalmente, danos graves ao DNA que podem predispor à malignidade desencadeando a apoptose, que destrói as células que possuem mutações potencialmente cancerígenas. Kawaura et al. sugeriram, diante dos seus experimentos, que o refluxo ácido e não ácido tem o mesmo potencial da malignização ⁹.

É essencial reconhecer que, embora o refluxo não ácido seja um aspecto relevante no contexto do esôfago de Barrett, a maioria dos indivíduos com esôfago de Barrett tem histórico de refluxo ácido como causa primária. No entanto, entender e abordar os episódios de refluxo não ácido pode ser crucial para alguns pacientes, especialmente aqueles com sintomas persistentes apesar da terapia supressora de ácido.

À medida que a pesquisa continua, a ciência pretende desenvolver tratamentos mais direcionados e eficazes para o refluxo ácido e não ácido para melhorar os resultados e reduzir o risco de complicações associadas ao esôfago de Barrett.

REFERÊNCIAS

1. Pace F, Sangaletti O, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(9):1031-39.
2. Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Wendel C, Krupinski E, Perry ZH, Koenig K, et al. Comparison of the degree of

duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8):2005-13.

3. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg.* 2000; 231(3):303-21.

4. Stein HJ, Siewert JR. Barrett's esophagus: pathogenesis, epidemiology, functional abnormalities, malignant degeneration, and surgical management. *Dysphagia*. 1993;8(3):276-88.
5. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1994;107(3):747-54.
6. Huo X, Juergens S, Zhang X, Rezaei D, Yu C, Strauch ED, et al. Deoxycholic acid causes DNA damage while inducing apoptotic resistance through NF- κ B activation in benign Barrett's epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(2):278-86.
7. Hak NG, Mostafa M, Salah T, El-Hemaly M, Haleem M, Abd El-Raouf A, Hamdy E. Acid and bile reflux in erosive reflux disease, non-erosive reflux disease and Barrett's esophagus. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(82-83):442-47.
8. Bechi P, Pucciani F, Baldini F, Cosi F, Falciai R, Mazzanti R, et al. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci*. 1993;38(7):1297-1306.
9. Kawaura Y, Tatsuzawa Y, Wakabayashi T, Ikeda N, Matsuda M, Nishihara S. Immunohistochemical study of p53, c-erbB-2, and PCNA in Barrett's esophagus with dysplasia and adenocarcinoma arising from experimental acid or alkaline reflux model. *J Gastroenterol*. 2001;36(9):595-600.

Características clínicas de pacientes heterozigotos para o gene da alfa 1-antitripsina

Clinical characteristics of patients heterozygous for the alpha1-antitrypsin gene

Rafael Deyrmandjian Rosalino, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano
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 deficiência de alfa-1 antitripsina é uma doença genética rara causada por mutações no gene SERPINA1, que codifica o inibidor da protease alfa-1 antitripsina. A deficiência de alfa-1 antitripsina grave predispõe os indivíduos à doença pulmonar obstrutiva crônica e à doença hepática. Supõe-se que mais de 85% dos casos não são diagnosticados. A prevalência da afecção não é conhecida no Brasil. O teste para deficiência de alfa-1 antitripsina é recomendado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, de acordo com a Organização Mundial da Saúde e o *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. O diagnóstico de deficiência de alfa-1 antitripsina é baseado em resultados de exames laboratoriais. A abordagem diagnóstica padrão envolve a avaliação dos níveis séricos de alfa-1 antitripsina, seguida de teste genético, para detectar a mutação específica. Um desses testes disponíveis no Brasil é o A1AT Genotyping Test, que analisa as 14 mutações mais prevalentes na deficiência de alfa-1 antitripsina, utilizando DNA extraído de um swab bucal ou de uma gota de sangue em papel-filtro. **Objetivo:** Identificar a prevalência de pacientes com mutações do gene SERPINA1 atendidos nos ambulatórios de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica do Serviço de Pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" em São Paulo, com ênfase especial nos casos heterozigotos. **Métodos:** Estudo observacional, transversal, retrospectivo e descritivo realizado entre maio e agosto de 2022. A coleta de dados foi realizada de forma aleatória, com kits fornecidos pelo laboratório Grifols. Foram avaliados os prontuários dos pacientes com genótipo heterozigoto e coletadas informações referentes às avaliações clínica, funcional e radiológica. **Resultados:** Foram avaliados 80 pacientes, sendo que destes, 66 apresentavam fenótipo PiMM (Normal) e 14 alelos heterozigotos. Em relação aos alelos apresentados, observou-se o fenótipo Pi*MS em 12 pacientes, um paciente com Pi*MZ e um paciente com Pi*IM. No subgrupo de pacientes com alelos heterozigotos, a média de idade foi de 68 anos ($\pm 8,66$), com predomínio do sexo masculino (8 pacientes/57%). A espirometria de todos os pacientes mostrou distúrbio ventilatório obstrutivo, sendo 7 leves, 3 moderados e 4 graves. O diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica foi feito de acordo com os critérios descritos no *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, com exceção de um paciente. Em relação às exposições, apenas um paciente estava exposto ao fogão a lenha, enquanto os demais estavam expostos ao fumo, sendo 10 ex-fumantes. A tomografia computadorizada de todos os casos mostrou a presença de enfisema pulmonar. A localização do enfisema foi predominantemente na parte superior. **Conclusão:** A identificação precoce de mutações genéticas associadas à deficiência de alfa-1 antitripsina é muito importante e agora mais acessível com métodos de identificação, como o swab oral simples e prático, que permite detectar mutações. Este estudo ressalta a importância da identificação de mutações para o gene SERPINA1, uma vez que permite o aconselhamento genético, que é essencial para pacientes e portadores de mutações mais associadas a níveis séricos reduzidos de alfa-1 antitripsina.

Descritores: Alfa 1-Antitripsina; Doenças Raras; Alelos; Técnicas de Genotipagem.

ABSTRACT

Introduction: Alpha-1 antitrypsin deficiency is a rare genetic disorder caused by mutations in the SERPINA1 gene, which encodes the protease inhibitor alpha-1 antitrypsin. Severe alpha-1 antitrypsin deficiency predisposes individuals to chronic obstructive pulmonary disease and liver disease. It's assumed that more than 85% of cases go undiagnosed. The prevalence of the condition is not known in Brazil. Testing for alpha-1 antitrypsin deficiency is recommended in patients with chronic obstructive pulmonary disease, according to the World Health Organization and Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. The diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency is based on laboratory test results. The standard diagnostic approach involves the assessment of serum alpha-1 antitrypsin levels, followed by genetic test, to detect the specific mutation. One such test available in Brazil is the A1AT Genotyping Test, which analyzes the 14 most prevalent alpha-1 antitrypsin deficiency mutations, using DNA extracted from a buccal swab or dried blood spot. **Objective:** Identify the prevalence of patients with mutations of the SERPINA1 gene treated at the Chronic Obstructive Pulmonary Disease outpatient clinics of the Pulmonology of the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" in São Paulo, with special emphasis on heterozygous cases. **Methods:** Observational, cross-sectional, retrospective, and descriptive study held between May and August 2022. Data collection was carried out randomly, with kits provided by the Grifols laboratory. The medical records of patients with heterozygous genotype were evaluated, and information regarding clinical, functional and radiological evaluations was collected. **Results:** 80 patients were evaluated, and among these, 66 had a PiMM phenotype (Normal) and 14 heterozygous alleles. Regarding the alleles presented, we observed the Pi*MS phenotype in 12 patients, one patient with the Pi*MZ and one patient with the Pi*MI. In the subgroup of patients with heterozygous alleles, the mean age was 68 years (± 8.66), with a predominance of male patients (8 patients / 57%). Spirometry tests of all patients showed obstructive lung disease, of which 7 were mild, 3 as moderate, and 4 as severe. The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease was made according to the criteria described in the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, with the exception of one patient. Regarding exposures, only one patient was exposed to wood stoves, while the others were exposed to smoking, 10 of whom were former smokers. The computed tomography scan of all cases showed the presence of pulmonary emphysema. The location of emphysema was predominantly in the upper lobes or diffuse. **Conclusion:** Early identification of genetic mutations associated with Alpha-1 antitrypsin deficiency is very important and now more accessible with identification methods, such as the simple and practical oral swab, that allows to detect mutations. This study highlights the importance of identifying mutations for the SERPINA1 gene, since it allows genetic counseling, which is essential for patients and carriers of mutations most associated with reduced serum alpha-1 antitrypsin levels.

Keywords: Alpha 1-Antitrypsin; Rare Diseases; Alleles; Genotyping Techniques.

Correspondência:

Rafael Deyrmandjian Rosalino
E-mail: rafadeyr@gmail.com
Data de submissão: 27/02/2024
Data de aceite: 17/05/2024

Trabalho realizado:

Serviço de Pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 10º 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

A alfa-1-antitripsina (AAT) é uma glicoproteína codificada pelo gene SERPINA1, da superfamília de inibidores de serina protease, cuja principal função consiste na inibição de um grupo de enzimas, entre elas a tripsina, a elastase neutrofilica e a protease-3¹⁻².

Sua deficiência, causada por mutações genéticas, pode levar a doenças hepáticas, cutâneas e pulmonares, entre elas o enfisema pulmonar e a doença pulmonar obstrutiva crônica. A deficiência de alfa1 antitripsina é considerada uma doença genética (autossômica recessiva), rara (1-5/10.000), subdiagnosticada, sem prevalência definida no Brasil ².

No início da década de 60 foram descritos os primeiros casos de deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT). Laurell identificou inicialmente em 1962 a ausência da banda alfa-1 na eletroforese de proteínas ao examinar indivíduos com enfisema. Em sua tese de 1963, Erickson fez a descrição da síndrome clínica associada à DAAT ³.

A doença hepática tem como principal mecanismo a formação de polímeros de AAT mutantes, devido às alterações de sua conformação estrutural, que acabam por se agregar no retículo endoplasmático dos hepatócitos, levando progressivamente à cirrose ^{1,4}.

No pulmão, o desbalanço entre a relação de atividade protease-antiprotease, ocasionado pela disfunção da AAT, acaba gerando o enfisema pulmonar predominante em lobos inferiores. A doença tem um início precoce quando comparada com a doença pulmonar associada ao tabagismo e os sintomas principais são dispneia, sibilância, expectoração e tosse ⁴.

Além de tratamento com uso de bronco dilatadores, corticoides inalatórios, reabilitação pulmonar e orientações quanto à cessação de

tabagismo, existe a possibilidade de reposição intravenosa de concentrados purificados da proteína para alguns casos selecionados ⁴.

Entre os principais alelos identificados pelos testes genéticos, seja por amostras de swab oral ou por amostras de sangue, tem-se como mais frequentes: alelo M (variante normal), alelo S e o alelo Z (mais associado a patologias). Existe uma correlação entre os alelos e a dosagem sérica de alfa 1 antitripsina ^{2,4}.

Sua nomenclatura convencional para descrever as mutações consiste no prefixo Pi (do inglês protease inibitor) seguido da letra que corresponde ao alelo presente.

A pesquisa da deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é recomendada na triagem de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ao menos uma vez na vida de acordo com a organização mundial da saúde e o *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), bem como na investigação de pacientes com bronquiectasias, asma de difícil controle, familiares de indivíduos com DAAT, indivíduos com familiares com doença respiratória crônicas em diagnóstico definido, doença hepática, paniculite ou vasculite de causa desconhecida ou com ausência de pico de alfa-1 glicoproteína na eletroforese de proteínas ⁴⁻⁵.

OBJETIVOS

1. Identificar a prevalência de pacientes com mutações do gene SERPINA 1 atendidos nos ambulatórios de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) do Serviço de Pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” (HSPE-FMO) de São Paulo, com ênfase especial aos casos heterozigóticos.
2. Caracterizar o perfil clínico dos pacientes heterozigotos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, transversal, retrospectivo e descritivo, no qual foram avaliados os resultados do estudo genético de material proveniente da coleta de swab oral nos ambulatórios de DPOC do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório (DAR) entre maio e agosto de 2022. A coleta foi realizada de maneira aleatória, com kits fornecidos pelo laboratório Grifols com sede na Espanha. Os pacientes que compõem a amostra assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A amostra coletada pelo swab oral foi submetida de maneira anônima, com cada kit contendo um número de série, sem identificação do paciente e enviado para a sede da Progenika Biopharma S.A. em Vizcaya, Espanha. O número do kit foi anotado no prontuário médico sendo a correlação entre o número de kit e identidade do paciente conhecida apenas pelo Serviço DAR. O resultado foi obtido após pesquisa do número de série do paciente na plataforma online da Progenika (<https://grifolsalpha1test.com>). Foram avaliados os prontuários dos pacientes com genótipo heterozigoto e coletadas informações referentes à clínica, avaliações funcionais e radiológicas.

Análise estatística

Os dados dos pacientes foram inseridos em uma planilha do Microsoft Excel 2021. Foi feita uma análise descritiva das variáveis com cálculo de porcentagem para variáveis não numéricas, utilizando média e desvio padrão, variáveis quantitativas. Devido a redução do número da amostra, não foi possível analisar as variáveis entre os subgrupos e por isso não calculado o p.

Ética

Os prontuários foram avaliados de acordo com as normas de pesquisas envolvendo seres humanos do conselho nacional de saúde (resolução 466/2012).

Critérios de inclusão e não inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes atendidos nos ambulatórios de DPOC do HSPE com mais de 18 anos, ambos os sexos, que concordaram em se submeter à coleta para estudo genético de deficiência de alfa 1 antitripsina. Os critérios de não inclusão, foram pacientes com menos de 18 anos ou provenientes de outros ambulatórios ou cujos prontuários não continham as informações necessárias para o estudo.

RESULTADOS

Foram incluídos na amostra 80 pacientes avaliados para detecção das alterações genéticas de alfa-1 antitripsina, sendo que 66 deles apresentavam fenótipo PiMM (Normal) e 14 apresentaram alelos heterozigotos.

No subgrupo de pacientes com alelos heterozigóticos observou-se média de idade de 68 anos ($\pm 8,66$), com predomínio de pacientes do sexo masculino (8 pacientes / 57%).

Em relação aos alelos apresentados observamos em 12 pacientes o fenótipo Pi*MS, um paciente com fenótipo Pi*MZ e um paciente fenótipo Pi*MI.

Nas espirometrias de todos os pacientes foi observado distúrbio ventilatório obstrutivo (relação VEF1/CVF abaixo do limite inferior da normalidade), dos quais 7 classificados como distúrbio ventilatório obstrutivo leve, 3 como moderado e 4 pacientes como acentuado.

O diagnóstico de DPOC foi feito segundo os critérios descritos no GOLD (quadro clínico, exposições e espirometria), com exceção de um paciente, cuja tomografia de tórax evidenciava hérnia diafragmática volumosa, sem presença de enfisema, com alguns cistos de paredes finas até 2 cm de diâmetro.

Tabela1 – Pacientes com genótipo heterozigoto para alfa-1-antitripsina.

Idade	Mutação	VEF1 ^a (%)	CVF (%)	Terapia	CAT	GOLD	Enfisema	Tabagismo	Carga Tabágica (maços/ano)
80	MI	1,79 (58)	2,93 (70)	Dupla	11	2B	Enfisema difuso	Ex tabagista	60
83	MS	1,60 (73)	2,39 (84)	Dupla	20	2B	Ausente	Ex tabagista	2
78	MS	0,87 (32)	2,70 (73)	Tripla + ODP	26	3E	Enfisema predominando nos lobos superiores	Ex tabagista	100
72	MS	0,74 (26)	2,11 (57)	Tripla	11	4B	Enfisema difuso	Ex tabagista	50
78	MS	1,06 (42)	2,93 (88)	Dupla	24	3E	Enfisema difuso	Ex tabagista	68
74	MS	1,68 (73)	3,60 (121)	Budesonida + Formoterol	2	2B	Enfisema difuso	Ativo	58
73	MS	1,37 (65)	2,08 (78)	Budesonida + Formoterol	8	2E	Enfisema predominando nos lobos superiores	Ex tabagista	44
64	MS	0,86 (36)	2,40 (80)	Tripla	15	3E	Enfisema difuso	Ativo	44
54	MZ	1,34 (64)	2,38 (75)	Tripla	17	2B	Enfisema predominando nos lobos superiores	Ativo	37
75	MS	0,60 (28)	1,29 (48)	Tripla + ODP	16	4B	Enfisema superior/atenuação em mosaico	Fogão lenha/passivo	0
88	MS	2,59 (110)	3,81 (121)	Formoterol	5	1A	Enfisema predominando nos lobos superiores	Ex tabagista	30
71	MS	2,67 (82)	3,88 (90)	Dupla	15	1B	Enfisema predominando nos lobos superiores	Ex tabagista	45
65	MS	1,82 (60)	1,97 (52)	Formoterol	21	4B	Enfisema predominando nos lobos superiores	Ex tabagista	30
67	MS	1,11(52)	2,05 (76)	Tripla	16	4B	Enfisema discreto em lobos superiores	Ex tabagista	60

ODP: oxigenoterapia domiciliar prolongada. VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo. CVF: capacidade vital funcional. CAT: COPD assessment test; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ^aVEF1 e CVF expressos em volume absoluto em litros com percentual do predito em parênteses

Quanto às exposições, apenas um paciente apresentou exposição a fogão a lenha, enquanto os demais tinham exposição ao tabagismo, sendo 10 pacientes ex-tabagistas. A carga tabágica média dos pacientes tabagistas foi de 48,3 maços/ano. A tomografia de todos os casos evidenciava a presença de enfisema pulmonar, excetuando-se o caso descrito acima. A localização do enfisema era predominantemente em lobos superiores ou difuso.

Quase metade dos pacientes (seis) estavam em uso de terapia inalatória tripla, sendo 2 pacientes dependentes de oxigenoterapia domiciliar prolongada. Três pacientes faziam uso, à época, da combinação formoterol budesonida, o que pode ser justificado pela alteração do PCDT para DPOC, com a incorporação de terapia broncodilatadora dupla.

Com relação ao perfil clínico, apenas três pacientes apresentaram bom controle sintomático na última consulta caracterizado por CAT<10 (COPD Assessment Test). Quatro pacientes tinham um perfil clínico exacerbador caracterizado pela classificação do GOLD.

DISCUSSÃO

A deficiência de AAT é uma condição genética rara, porém uma das mais comuns entre as raras, com prevalência semelhante à fibrose cística. A principal manifestação clínica é a presença de enfisema pulmonar^{2,4}. Atualmente já são conhecidas mais de 500 mutações, sendo 14 delas mais frequentes e entre elas as mutações S e Z, as principais⁶.

Contudo, seu diagnóstico na maior parte das vezes não é realizado ou é tardio. Isso impacta na evolução clínica dos pacientes com DAAT, visto a possibilidade em alguns casos de terapia de reposição enzimática e aconselhamento de hábitos de vida^{1-2,4,7}.

O diagnóstico da doença é realizado pela identificação de níveis séricos reduzidos de AAT (menores que 116 mg/dL ou abaixo dos níveis normais conforme o laboratório) identificados por nefelometria associado a mutação genética com presença de um alelo mutante do gene SERPINA1. Os indivíduos com maior risco de acometimento pulmonar são aqueles com níveis muito reduzidos de AAT (menores que 50 mg/dL), sendo na maior parte homozigotos Pi*ZZ ou com alelos raros ou nulos (ausência de produção total da enzima)⁴.

No Brasil temos dados resultantes de três grandes estudos que mostram a prevalência dos diferentes alelos entre nós. Russo et al.⁸ avaliaram 926 pacientes com diagnóstico de DPOC em cinco estados e encontraram a prevalência de DAAT (2,8%), do alelo Z (0,8%) e alelos heterozigóticos 17 casos (1,8%)⁸. Todos os pacientes com alelo MZ apresentavam níveis séricos de AAT diminuídos discretamente. Felisbino avaliou 531 pacientes com diagnóstico de DPOC em um único centro, encontrou 11 casos com alelo ZZ (2,0%) e 5 (0,9%) com alelo MZ⁹. Na avaliação realizada por Costa, et al, em 591 pacientes com DPOC provenientes de um único centro foram encontrados 11 pacientes com alelo ZZ (1,8%) e 11 com alelo MZ (1,8%)¹⁰.

Anteriormente foram avaliados entre agosto de 2019 e março de 2020, 61 pacientes no HSPE, e foram encontrados 2 pacientes com genótipo ZZ (3,2%) e 4 pacientes MZ (6,5%). Nesse estudo, ao contrário do relatado aqui, foram incluídos pacientes com diagnóstico de DPOC e familiares de casos índice¹¹.

Um estudo realizado a partir do banco de dados da plataforma digital da Progenika por Campos et al. a partir de amostras coletadas entre 12 de março de 2018 até janeiro de 2020, em seis países entre eles o Brasil, identificaram prevalência de 12,7% do genótipo MS; 7,4% MZ; 3 % ZZ; 1,6% SZ e 0,8% SS^{7,12}.

Neste estudo, o alelo mutante prevalente foi o Pi*S, sendo 12/80 - 15% dos pacientes heterozigotos MS, semelhante ao encontrado no banco de dados da Progenika, seguido dos alelos heterozigotos Pi*Z e Pi*I, ambos com 1/80 - 1,25% do total.

A maior parte dos pacientes do estudo apresentou distúrbio obstrutivo leve, eram usuários de terapia inalatória tripla e com sintomas não controlados. A maioria deles, eram ex-tabagistas, com uma carga tabágica de aproximadamente 48 maços/ano e idosos, com uma média de idade de 68 anos, diferentemente do que é esperado na DAAT, cuja faixa etária é mais jovem, ao redor da 4ª década de vida.⁴ O enfisema pulmonar foi a alteração predominante e detectada pela tomografia, porém em nenhum caso havia predomínio em lobos inferiores, característica que seria mais compatível com enfisema secundário a DAAT.

O alelo Pi*S causa uma redução nos níveis de AAT, porém não tão importantes quanto o alelo Pi*Z. Dessa maneira o fenótipo MS geralmente não é considerado como fator de risco para desenvolvimento de DPOC. Em uma metanálise de Dahl et al., o genótipo MS não foi associado a risco aumentado para DPOC quando corrigidos por tabagismo, assim como não houve diferença no VEF1 quando comparado com pacientes MM¹³.

Sabe-se, pela literatura, que os pacientes com genótipo MZ possuem deficiência enzimática leve, com níveis de AAT cerca de 60% dos valores normais. Dados

sugerem que esses indivíduos têm um risco elevado de desenvolver enfisema pulmonar, principalmente em indivíduos expostos ao tabagismo, com dados cumulativos sugerindo perda de função pulmonar mais rápida que a população MM quando expostos a fatores ambientais. Também foi observado que os pacientes MZ apresentam concentrações mais elevadas de IL-8, bem como na avaliação da tomografia computadorizada de tórax observou-se menor densitometria

do parênquima pulmonar. Contudo, não há evidência atualmente que apoie a terapia de reposição enzimática nesses indivíduos. Nesta amostra, pode-se ressaltar o tabagismo ativo do paciente com fenótipo MZ, sendo também o paciente com menor idade e carga tabágica inferior à média encontrada nesta amostra¹⁴.

O alelo PI*I, presente em um paciente do estudo, foi identificado pela primeira vez em 1967, associado a deficiência de AAT moderada, similar ao alelo PI*S. Quando em homozigose, os níveis de AAT são geralmente em torno de 50 mg/dL. A frequência do genótipo MI identificado por Lopez-Campos et al.⁶ numa análise secundária do estudo da base de dados da Progenika foi de 0,4%. O alelo mutante foi prevalente entre os raros.⁶

Na amostra deste trabalho, não foram encontrados pacientes homozigotos para pesquisa da deficiência de alfa-1 antitripsina, ao contrário do observado no estudo de Lopes e Fonseca.

Este estudo ressalta a importância da identificação das mutações para o

gene SERPINA1, uma vez que permite o aconselhamento genético, que é fundamental para os pacientes e portadores de mutações mais associadas com níveis séricos reduzidos de alfa-1-antitripsina. Também é indicado para esses pacientes orientações sobre hábitos de vida saudável, cessação de tabagismo e controle de exposição a poluentes atmosféricos.

As limitações do estudo foram: estudo unicêntrico, amostra reduzida, ausência de comparação das características clínicas da DPOC dos pacientes heterozigotos com pacientes portadores de alelos normais, ausência de dosagem de alfa-1-antitripsina sérica.

REFERÊNCIAS

1. Jardim JR, Casas-Maldonado F, Fernandes FL, Castellano MV, Torres-Durán M, Miravittles M. Atualização e perspectivas futuras para o diagnóstico da deficiência de alfa-1 antitripsina no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2021;47(3):e20200380.
2. Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2016;42(5):311-16.
3. Carrell RW. What we owe to alpha(1)-antitrypsin and to Carl-Bertil Laurell, COPD. *2004;1(1):71-84.*
4. Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CE, Cukier A, Miravittles M. Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(7):514-27.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD. 2024;1:2-11.
6. Lopez-Campos JL, Rapun N, Czischke K, Jardim JR, Acquier MF, Munive AA, et al. Distribution of alpha1 antitrypsin rare alleles in six countries: results from the Progenika diagnostic network. *Hum Genomics.* 2023;17(1):48.
7. Castellano MV, Feitosa PH. How are we in Brazil with the treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency? *J Bras Pneumol.* 2022;48(3):e20210045.
8. Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2016;42(5):311-19.
9. Felisbino MB, Fernandes FL, Nucci MC, Pinto RM, Pizzichini E, Cukier A. The patient profile of individuals with Alpha-1 antitrypsine gene mutations at referral center in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44(5):383-89.
10. Costa CH, Noronha Filho AJ, Silva RM, Cruz TF, Monteiro VO, Pio M, Rufino RL.

CONCLUSÃO

A identificação precoce das mutações genéticas associadas à pesquisa da deficiência de alfa-1 antitripsina é fundamental para o acompanhamento desses pacientes. Métodos de identificação mais acessíveis, como o swab oral simples, desempenham um papel importante ao tornar mais prática a detecção dessas mutações, que permite o diagnóstico e tratamento de reposição se estiver indicado. Isso é fundamental para proporcionar aconselhamento genético, intervenções terapêuticas e orientações sobre hábitos de vida aos pacientes portadores de alelos compatíveis com deficiência de alfa 1 antitripsina.

Alpha 1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease patients: is systematic screening necessary? BMC Res Notes. 2019;12(1):10.

11. Fonseca MC, Castellano MV. Deficiência de alfa-1 antitripsina e doenças obstrutivas. Rev Cient IAMSPE. 2021;10(3):43-54.

12. Lopez-Campos JL, Osaba L, Czischke K, Jardim JR, Acquier MF, Munive AA, et al. Feasibility of a genotyping system for the

diagnosis of alpha1 antitrypsin deficiency: a multinational cross-sectional analysis. Respir Res. 2022;23(1):152.

13. Dahl M, Hersh CP, Ly NP, Berkey CS, Silverman EK, Nordestgaard BG. The protease inhibitor PI*S allele and COPD: a meta-analysis. Eur Respir J. 2005;26(1):67-76.

14. Al Ashry HS, Strange C. COPD in individuals with the PiMZ alpha-1 antitrypsin genotype. Eur Respir Rev. 2017;26(146):170068.

Uso da dosagem tardia de paratormônio no tratamento do hiperparatireoidismo primário

Use of late dosage of parathyroid hormone in the treatment of primary hyperparathyroidism

Ana Beatriz Tabosa Negrão Xavier, Clímério Pereira do Nascimento 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

Introdução: É cada vez mais frequente o uso do paratormônio intraoperatório no tratamento do hiperparatireoidismo primário. Alguns hospitais não dispõem do paratormônio. O objetivo do presente estudo é verificar se é possível a utilização da dosagem tardia de paratormônio como preditor de cura para avaliação pós-operatória na mesma internação. **Método:** Análise retrospectiva de 33 pacientes submetidos à paratireoidectomia e à coleta do paratormônio tardio (até 24 horas do pós-operatório) entre 12/2017 e 12/2022. Avaliou-se a queda percentual de 70% do paratormônio tardio e a normalização do paratormônio tardio (em relação aos valores de referência) como preditores de cura em relação aos dados de 6 meses de acompanhamento. **Resultados:** Obteve-se 97% de cura. Dois pacientes, portadores de disfunção renal, apresentaram paratormônio tardio elevado em relação aos valores de referência. Desses, um paciente apresentou persistência de doença e outro evoluiu para cura após 6 meses. Seis pacientes não apresentaram queda > 70%. Entre eles, apenas um paciente apresentou persistência de doença após 6 meses. **Conclusão:** Observou-se que o uso do paratormônio tardio se mostrou seguro para prever a cura do tratamento do hiperparatireoidismo primário em pacientes com função renal normal.

Descritores: Hormônio Paratireóideo; Hiperparatireoidismo Primário.

ABSTRACT

Introduction: The use of intraoperative parathyroid hormone in the treatment of primary hyperparathyroidism is increasingly common. Some hospitals do not have parathyroid hormone. The objective of the present study is to verify whether it is possible to use late dosage of parathyroid hormone as a predictor of cure for postoperative evaluation in the same hospitalization. **Method:** Retrospective analysis of 33 patients who underwent parathyroidectomy and late parathyroid hormone collection (up to 24 hours postoperatively) between 12/2017 and 12/2022. The percentage drop of 70% in late parathyroid hormone and the normalization of late parathyroid hormone (in relation to reference values) were evaluated as predictors of cure in relation to data from 6 months of follow-up. **Results:** 97% cure was achieved. Two patients, with renal dysfunction, had elevated late parathyroid hormone in relation to reference values. Of these, one patient presented persistent disease and another progressed to cure after 6 months. Six patients did not show a decline > 70%. Among them, only one patient showed persistence of the disease after 6 months. **Conclusion:** It was observed that the use of late parathyroid hormone proved to be safe for predicting cure in the treatment of primary hyperparathyroidism in patients with normal renal function.

Keywords: Parathyroid Hormone; Hyperparathyroidism, Primary.

Correspondência:

Ana Beatriz Tabosa Negrão Xavier
E-mail: anabeatrizxavier08@gmail.com
Data de submissão: 15/02/2024
Data de aceite: 25/06/2024

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo primário (HPT1) é uma doença endócrina que apresenta aumento progressivo de sua prevalência devido à maior disponibilidade de exames laboratoriais, com um conseqüente aumento de indicação de paratireoidectomias e uso maior de técnicas para a localização e a predição de cura pós-operatória.

Dentro deste contexto, é cada vez mais frequente o uso do paratormônio intraoperatório (PTHio) no tratamento do HPT1, principalmente para pacientes com exames localizatórios positivos, o que pode reduzir a manipulação cirúrgica. Contudo, o uso deste recurso gera mudança de conduta apenas quando apresenta resultado negativo (ausência de queda do PTHio), com persistência de atividade hipersecretora após retirada de uma glândula paratireoide. Esse resultado é descrito em literatura em uma frequência de aproximadamente 7-10% dos casos, com um valor preditivo negativo entre 22 - 40%¹⁻². O valor mostra que uma quantidade considerável de pacientes apresentam-se curados mesmo com o PTHio elevado, o que pode relacionar-se a explorações adicionais desnecessárias.

Alguns trabalhos mostram que o uso do PTHio produz um aumento discreto no índice de cura após paratireoidectomias de 95% para 98%³. Portanto, é necessário avaliar o custo-benefício do uso do PTHio, ao se considerar que seu uso pouco modifica a conduta.

Alguns hospitais não dispõem do PTHio. Seria possível a utilização da dosagem tardia de PTH como preditor de cura para avaliação pós-operatória na mesma internação?

OBJETIVO

Avaliar o uso da dosagem tardia de PTH pós-operatório no tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo primário.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de uma única instituição, o Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO de São Paulo, quanto à experiência com a dosagem tardia de PTH (em até 24 horas após a cirurgia). Quarenta e nove pacientes realizaram paratireoidectomia por hiperparatireoidismo primário entre dezembro de 2017 e dezembro de 2022.

Foram excluídos quatro pacientes que não possuíam dosagem tardia de PTH e 12 pacientes que perderam seguimento pós-operatório em menos de 6 meses. Selecionaram-se, então, 33 pacientes para análise.

Foram avaliados: sexo; idade; presença de hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, cardiopatia, doença renal crônica, osteoporose, urolitíase e sintomas.

Os seguintes exames laboratoriais foram analisados: cálcio iônico, vitamina D, Fósforo, PTH pré-operatórios; PTH tardio; e cálcio iônico e PTH após 6 meses. Realizaram-se estudos localizatórios pré-operatórios (ultrassom, cintilografia de paratireoide e tomografia computadorizada).

Aplicou-se como critério de cura, cálcio iônico dentro da normalidade (1,17 - 1,43 mmol/L) até seis meses após a cirurgia. A persistência de doença foi definida por hipercalcemia antes de

6 meses de acompanhamento. As características e comorbidades dos pacientes são detalhadas a seguir, na tabela 1.

Tabela 1 – Características e comorbidades dos pacientes do estudo

Características e comorbidades	Quantidade de pacientes (%)
Sexo Feminino	27 pacientes (81,1%)
Idade (média ± desvio padrão)	66 ±13 anos
Hipertensão arterial sistêmica	20 pacientes (60,6%)
<i>Diabetes mellitus</i>	7 pacientes (21,2%)
Cardiopatía	5 pacientes (15,1%)
DRC (CI Cr < 60mL/min/1,73m ²)*	9 pacientes (27,3%)
Osteoporose/ Osteopenia	26 pacientes (78,8%)
Urolitíase	14 pacientes (42,4%)

Os dados laboratoriais pré-operatórios dos pacientes estão na tabela 2:

Tabela 2 - Exames laboratoriais pré-operatórios dos pacientes

Exames	Valores (média ± desvio padrão)
Cálcio iônico (mmol/L)	1,7 ± 0,7 mmol/L
25-Vitamina D (ng/mL)	23,6 ± 8,2 ng/mL
Fósforo (mg/dL)	2,7 ± 0,5 mg/dL
Paratormônio (pg/mL)	315,8 ± 276,8 pg/mL

Os exames localizatórios realizados pelos pacientes estão na tabela 3:

Tabela 3 - Exames localizatórios pré-operatórios realizados pelos pacientes

Exames	Número de pacientes que realizaram o exame (%)
Ultrassom	29 pacientes (17%)
Cintilografia	31 pacientes (45%)
Tomografia computadorizada	21 pacientes (61%)

RESULTADOS

Em 7 casos, as paratireoides não foram localizadas em qualquer exame (21%) e em 4 casos obteve-se dois exames localizatórios positivos e concordantes (12%). Em apenas um, observou-se a tomografia com localização positiva que não foi comprovada durante o procedimento cirúrgico.

Observou-se nos procedimentos cirúrgicos, a maioria de doenças uniglandulares (31 casos - 94%). Em dois casos, houve a ressecção de duas glândulas paratireoides (ambos pacientes com cura da doença no acompanhamento após 6 meses).

O PTH tardio apresentou-se em média de $17,6 \pm 28,1$ pg/mL. Apenas dois casos tiveram valores acima da referência (12 - 65 pg/mL). Foram os seguintes: **Caso 1** - Ressecção de uma paratireoide; PTH tardio de 94 pg/mL. Após 6 meses manteve hipercalcemia (1,61 mmol/L). **Caso 2** - PTH tardio de 129 pg/mL, porém após 6 meses manteve normocalcemia (1,32 mmol/L).

É importante ressaltar que ambos os casos eram portadores de doença renal crônica. Todos os demais casos apresentaram PTH tardio dentro do valor de referência e mantiveram o cálcio iônico dentro da normalidade após 6 meses de acompanhamento.

Comparou-se a queda percentual do PTH tardio em relação ao PTH pré-operatório e evidenciou-se uma queda maior que 50% em todos os pacientes. Adotou-se este parâmetro como referência devido aos critérios de Miami, protocolo utilizado para predição de sucesso da queda do PTHio (queda do PTH maior que 50% após 10 minutos da ressecção da glândula)⁴. Também realizou-se uma comparação com a queda percentual de 70% visto que estudos mais recentes demonstram maior sensibilidade do PTHio⁵. Observou-se queda menor que 70% em 5 casos. Apenas um desses paciente apresentou persistência de doença (queda percentual de 64).

Avaliou-se o PTH tardio como teste preditor de cura em relação a sua normalização e em relação a sua queda percentual (tabela 4):

Tabela 4 - Dosagem tardia de PTH como preditor de cura

	Queda do PTH tardio	Queda > 70% do PTH tardio
Sensibilidade	96,8%	87,5%
Especificidade	100%	100%
Valor preditivo positivo	100%	100%
Valor preditivo negativo	50%	20%
Acurácia diagnóstica	96,9%	87%

Dessa forma, obteve-se um teste mais sensível, acurado e com maior valor preditivo negativo, utilizando a normalização do PTH tardio em comparação com o uso da queda percentual.

No acompanhamento após 6 meses do procedimento cirúrgico a média dos exames laboratoriais foi: cálcio iônico $1,3 \pm 0,1$ mmol/L, PTH $70,8 \pm 51,6$ pg/mL e apenas um caso de persistência de doença (3%).

DISCUSSÃO

Este estudo revelou que a grande maioria dos pacientes apresentou cura (97%), semelhante ao observado na literatura. Estudos mostram que as taxas de cura após paratireoidectomia por hiperparatireoidismo primário são de cerca de 95-99% independentemente do uso do PTHio⁶. A doença uniglandular está presente em cerca de 90% dos casos.

O PTH possui meia vida curta, de 3 a 4 minutos; mostra uma curva de decaimento rápida no intraoperatório, porém, progressiva no pós-operatório imediato⁷. Devido a este comportamento, os valores de dosagem de PTH mais tardios possuem maior acurácia relacionada à cura.

Um estudo realizado na França avaliou 263 pacientes submetidos à paratireoidectomia por HPT1. Foram dosados PTH pré-operatório, 5, 10 e 30 minutos após a retirada da glândula, além da dosagem na manhã seguinte ao procedimento. O número de exames falso negativos ocorreu em coletas precoces, com 33 casos em dosagem após 5 minutos, 12 casos após 10 minutos, 5 casos após 30 minutos e apenas 1 caso de falso negativo com a dosagem do PTH na manhã seguinte. Foram observados 8 casos verdadeiros negativos e 1 caso falso positivo, com resultados concordantes em todos os tempos de coleta. O valor preditivo negativo para o PTH após 5 minutos foi de 19,5% e de 88,9% para o PTH da manhã seguinte¹. Neste estudo foram observados valores preditivos negativos mais baixos em comparação com o PTH da manhã seguinte, porém, a casuística era menor com apenas dois casos com PTH tardio elevado e 5 casos de ausência de queda > 70%, o que torna o dado, no presente estudo, menos confiável.

Nesta casuística realizou-se inicialmente uma análise da queda percentual do PTH tardio em relação ao PTH pré-operatório. Utilizou-se como corte uma queda maior de 50% de acordo com o descrito nos critérios de Miami para o PTH após 10 minutos da excisão^{4, 8}. Porém, observou-se uma tendência de queda

maior que 70% nos estudos mais recentes, o que aumenta a sensibilidade do método para o mesmo intervalo de coleta⁵. Dentro da casuística obteve-se valores preditivos negativos mais baixos com o uso da queda percentual de 50% e 70%.

É provável que esse fato ocorreu devido à não padronização do momento da coleta do PTH pré-operatório, levando-se em conta a dosagem prévia à internação. Dessa forma, a dosagem prévia está sujeita a maior variação e por consequência maior falha na comparação percentual de queda.

O PTH possui meia vida curta, de 3 a 4 minutos; mostra uma curva de decaimento rápida no intraoperatório, porém, progressiva no pós-operatório imediato⁷. Devido a este comportamento, os valores de dosagem de PTH mais tardios possuem maior acurácia relacionada à cura.

No que se refere ao uso do parâmetro de normalização do PTH tardio em relação aos valores de referência, todos os pacientes com resultados positivos (queda de PTH) confirmaram cura no acompanhamento em 6 meses. Dos 2 pacientes que apresentaram resultado negativo, um apresentou cura (falso negativo) e o outro caso confirmou persistência de doença. É importante ressaltar que ambos os pacientes apresentavam doença renal crônica. A queda do clearance

de creatinina pode influenciar na depuração do PTH. Estudos mostram que a doença renal crônica apresenta influência na depuração do PTH principalmente durante os primeiros 10 a 15 minutos após a excisão cirúrgica da paratireoide⁹. É possível este fator possa representar um viés para a análise da queda do PTH neste estudo.

Verificou-se uma possível correlação da queda do PTH tardio e a avaliação da cura do hiperparatireoidismo, porém, por se tratar de um trabalho retrospectivo, é necessária melhor padronização das coletas de PTH (pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório)

com acompanhamento prospectivo de um número maior de pacientes para confirmar a real

correlação, assim como avaliar o impacto na mudança de conduta cirúrgica.

CONCLUSÃO

O paratormônio tardio mostrou-se seguro e pode ser útil no tratamento do hiperparatireoidismo primário em pacientes com função renal normal, fato que pode contribuir para a conduta no pós-operatório

principalmente em instituições que não dispõem do paratormônio intraoperatório. Contudo ainda são necessários novos estudos de caráter prospectivo para comprovar a relação aqui demonstrada.

REFERÊNCIAS

1. Mozzon M, Mortier PE, Jacob PM, Soudan B, Boersma AA, Proye CA. Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2004;240(6):949–54.
2. Agarwal G, Barakate MS, Robinson B, Wilkinson M, Barraclough B, Reeve TS, et al. Intraoperative quick parathyroid hormone versus same-day parathyroid hormone testing for minimally invasive parathyroidectomy: a cost-effectiveness study. *Surgery.* 2001;130(6):963–70.
3. Quinn AJ, Ryan ÉJ, Garry S, James DL, Boland MR, Young O, et al. Use of Intraoperative Parathyroid Hormone in Minimally Invasive Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(2):135-43.
4. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Clinical usefulness of an intraoperative “quick parathyroid hormone” assay. *Surgery.* 1993;114(6):1019–22.
5. Foley CS, Moore EC, Milas M, Berber E, Shin J, Siperstein AE. Receiver Operating Characteristic Analysis of Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring to Determine Optimum Sensitivity and Specificity: analysis of 896 cases. *Endocr Pract.* 2019;25(11):1117–26.
6. Ishii H, Mihai R, Watkinson JC, Kim DS. Systematic review of cure and recurrence rates following minimally invasive parathyroidectomy. *BJS Open.* 2018;2(6):364–70.
7. Khan ZF, Lew JI. Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring in the Surgical Management of Sporadic Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab.* 2019;34(4):327-39.
8. Leiker AJ, Yen TW, Eastwood DC, Doffek KM, Szabó A, Evans DB, et al. Factors that influence parathyroid hormone half-life: are new intraoperative criteria needed? *JAMA Surg.* 2013;148(7):602–06.
9. Sohn JA, Oltmann SC, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Elfenbein DM. Is intraoperative parathyroid hormone testing in patients with renal insufficiency undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism accurate? *Am J Surg.* 2015;209(3):483–87.

Aspectos endoscópicos e manométricos da motilidade esofágica ineficaz

Endoscopic and manometric aspects of ineffective esophageal motility

Isabel Butter Amim, Luiz Henrique de Souza, Renato Luz Carvalho
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 motilidade esofágica ineficaz é definida como um distúrbio menor da motilidade esofágica, e o mais frequente. A relação com a doença do refluxo gastroesofágico ainda é controversa. **Objetivo:** Identificar a doença do refluxo gastroesofágico, comparar e correlacionar os achados endoscópicos e manométricos na motilidade esofágica ineficaz. **Método:** Foram avaliados retrospectivamente 40 pacientes com diagnóstico manométrico de motilidade esofágica ineficaz, no período de agosto de 2020 a janeiro de 2023, no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" de São Paulo. **Resultados:** Dos 40 indivíduos, 10 (25%) tinham achados endoscópicos conclusivos para doença do refluxo gastroesofágico; 7 (17,5%) apresentavam esôfago de Barrett; 2 (5%) cursavam com esofagite erosiva distal grau D e 1 (2,5%) com grau C de Los Angeles. Destes 10, nove (90%) tinham mais de 80% de ondas ineficazes na manometria esofágica de alta resolução. Dos 30 pacientes em que a endoscopia não foi conclusiva para doença do refluxo gastroesofágico, 19 (63,3%) apresentavam refluxo patológico à pHmetria. **Conclusão:** O estudo encontrou uma alta correlação entre a motilidade esofágica ineficaz e a doença do refluxo gastroesofágico. Observou-se, nesta amostra, uma percentagem maior de ondas ineficazes, sugerindo que a gravidade de uma doença é diretamente proporcional à outra.

Descritores: Transtornos da Motilidade Esofágica; Refluxo Gastroesofágico; Manometria.

ABSTRACT

Introduction: Ineffective esophageal motility is defined as a minor disorder of esophageal motility, and the most common. The relationship with gastroesophageal reflux disease is still controversial. **Objective:** To identify gastroesophageal reflux disease, compare and correlate endoscopic and manometric findings in ineffective esophageal motility. **Method:** 40 patients with a manometric diagnosis of ineffective esophageal motility were retrospectively evaluated, from August 2020 to January 2023, at the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" in São Paulo. **Results:** Of the 40 individuals, 10 (25%) had conclusive endoscopic findings for gastroesophageal reflux disease; 7 (17.5%) had Barrett's esophagus; 2 (5%) had distal erosive esophagitis grade D and 1 (2.5%) had Los Angeles grade C. Of these 10, nine (90%) had more than 80% ineffective waves on high-resolution esophageal manometry. Of the 30 patients in whom endoscopy was inconclusive for gastroesophageal reflux disease, 19 (63.3%) had pathological reflux on pH monitoring. **Conclusion:** The study found a high correlation between ineffective esophageal motility and gastroesophageal reflux disease. A higher percentage of ineffective waves was observed in this sample, suggesting that the severity of one disease is directly proportional to the other.

Keywords: Esophageal Motility Disorders; Gastroesophageal Reflux; Manometry.

Correspondência:

Isabel Butter Amim
E-mail: isabelamim@gmail.com
Data de submissão: 22/12/2023
Data de aceite: 30/07/2024

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

A motilidade esofágica ineficaz (MEI) é definida como um distúrbio menor e o mais comum da motilidade esofágica. A relação com a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) ainda é controversa. A última definição de MEI foi feita na Classificação de Chicago v4.0 (CV4.0)¹. E de acordo com esta classificação, a MEI é definida pelo valor da contratilidade distal integrada (DCI) inferior a 450mmHg.s.cm em 80% ou mais das deglutições líquidas avaliadas ou mais de 40% de ondas com DCI inferior a 100mmHg.s.cm na manometria de alta resolução (MAR)¹⁻². Esta alteração motora esofágica pode ser detectada em 30% dos pacientes submetidos à MAR³. Os sintomas em pacientes com MEI são muito heterogêneos. Os mais observados são o refluxo, como regurgitação e pirose, e a disfagia, em poucos casos³.

A esofagogastroduodenoscopia (EGD) é um requisito na avaliação de pacientes com suspeita de dismotilidade esofágica, pois pode permitir a visualização direta da mucosa e excluir condições benignas (estenose péptica, hérnia de hiato, anel de Schatzki, esofagite eosinofílica, anatomia alterada do intestino anterior) ou malignas que podem levar a anomalias secundárias de motilidade³.

OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é de identificar a DRGE, comparar e correlacionar os achados endoscópicos e manométricos na motilidade esofágica ineficaz.

MÉTODO

Foram avaliados retrospectivamente 40 pacientes com diagnóstico manométrico de MEI, no período de agosto de 2020 a janeiro de 2023, no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira "HSPE-FMO" em

São Paulo. A manometria de alta resolução foi realizada com um cateter contendo 24 canais com sensores espaçados a intervalos de 0,5 a 2 cm. Este cateter foi passado pela via trans-nasal e posicionado para gravar da hipofaringe ao esôfago distal. Cinco sensores ficavam em nível do esfíncter inferior do esôfago (EIE). O protocolo incluiu um período de 5 minutos para acessar a pressão basal do esfíncter e realizar as 10 deglutições líquidas de 5ml para identificar e registrar a localização das bordas do esfíncter esofágico inferior (BEIE) e alterações motoras. Os dados gráficos foram adaptados, e uma atividade de contração esofágica, seguindo cada uma das deglutições, foi retratada no formato de porções topográficas de contorno isobárico colorido – topografia da pressão esofágica (EPT).

Todos os pacientes tinham uma endoscopia digestiva alta (EDA) com o mínimo de 2 anos.

Uma parte dos pacientes foi submetida ao exame de pHmetria de 24 horas, segundo os critérios atuais dos consensos de refluxo, tanto para indicação como para o diagnóstico.

RESULTADOS

Dos 40 indivíduos, 72,5% eram do sexo feminino, com média de idade de 64,5 anos (51-82 anos). Dez (25%) tinham achados endoscópicos conclusivos para DRGE, distribuídos da seguinte forma: 7 pacientes (17,5%) apresentavam esôfago de Barrett, destes, um com esofagite erosiva distal grau C de Los Angeles associada; dois (5%) com esofagite erosiva distal grau D; 1 paciente (2,5%) com esofagite erosiva distal grau C. Destes 10 com EDA conclusiva para DRGE, 9 (90%) tinham mais de 80% de ondas ineficazes na manometria de alta resolução.

Em relação à pHmetria, 23 pacientes da amostra (57,5%) possuíam diagnóstico de

refluxo patológico, e a média do tempo total de exposição ácida de 13,8% (6,1% a 39,9%).

Dos 30 pacientes em que a endoscopia não foi conclusiva para DRGE, 19 (63,3%) apresentavam refluxo patológico à pHmetria.

Ao somar os 23 pacientes com refluxo confirmado pela pHmetria aos 6 pacientes com endoscopia alterada, chegou-se ao total de 29 com DRGE nesta amostra de pacientes com MEI, o que corresponde a um total de 72,5%.

DISCUSSÃO

A MEI é o distúrbio mais freqüente da motilidade esofágica. É reportada em cerca de 30% dos pacientes submetidos à manometria. Está associada à DRGE em cerca de 40-50% dos casos. A presença da MEI parece estar correlacionada com a gravidade do envolvimento esofágico². Há estudos que demonstram que pacientes com MEI severa apresentam maior grau de esofagite erosiva (Los Angeles B, C e D) e esôfago de Barrett⁴⁻⁵.

Quanto à apresentação clínica, os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentarem sintomas como disfagia, tosse, dor torácica e regurgitação.

A fisiopatologia parece estar relacionada com fatores neurais e disfunção da musculatura lisa. O controle neuronal da contração da musculatura lisa esofágica parte dos núcleos vagais centrais e é modulado pelo sistema nervoso periférico através de aferentes do nervo vago. Disfunção neuronal central ou periférica podem contribuir para peristalse inefetiva da musculatura lisa esofágica. Ainda, a disfunção da própria musculatura lisa, que pode ser primária ou estar relacionada à DRGE e outras desordens musculares, pode contribuir para a MEI.

Sabe-se que a exposição prolongada ao ácido pode gerar dilatação dos espaços celulares, histologicamente. No caso de uma

injúria neural mediada pela DRGE em um ponto central que controla tanto o espaço intercelular esofágico, quanto a sua função motora, suas consequências podem estar relacionadas à MEI. Esta parece estar mais relacionada com a exposição sustentada ao ácido, porém estudos adicionais são necessários para melhor definição da fisiopatologia desta doença³.

Por outro lado, a motilidade esofágica ineficaz prejudica a depuração esofágica e participa da fisiopatologia da DRGE. Pacientes com MEI e pHmetria normal costumam ser mais jovens que aqueles pacientes com pHmetria patológica ou com esofagite erosiva, o que pode sugerir que a MEI seria um evento primário inicial, que posteriormente leva à exposição ácida sustentada, porém não há estudos longitudinais corroborando esta hipótese³.

Quanto ao tratamento, não há um procinético específico que tenha se mostrado eficaz e sem efeitos adversos maiores que possam ser utilizados no tratamento da MEI. A buspirona (agonista do receptor de serotonina), piridostigmina (inibidor da acetilcolinesterase) e betanecol (agonista colinérgico) podem apresentar efeitos de curto prazo, porém a eficácia desses tratamentos não possui diferença quando comparado ao placebo. Quando associado à DRGE, o tratamento é principalmente o controle do refluxo com o uso dos inibidores da bomba de prótons. Nos casos de cirurgia antirrefluxo, a MEI não influencia a técnica cirúrgica, mas o estudo da reserva contrátil da musculatura lisa do corpo esofágico prediz a reversibilidade desse distúrbio motor após intervenção antirrefluxo^{3,6-7}.

CONCLUSÃO

Nesta amostra avaliada houve uma alta correlação entre a motilidade esofágica ineficaz e a doença do refluxo gastroesofágico.

Apesar de nem todos os pacientes com motilidade esofágica ineficaz possuírem achados endoscópicos conclusivos para doença do refluxo gastroesofágico, naqueles indivíduos em que a endoscopia digestiva alta foi comprobatória, observou-se maior

percentagem de ondas fracas, falhas e fragmentadas à manometria de alta resolução, podendo sugerir que a gravidade da doença do refluxo gastroesofágico está diretamente proporcional à da motilidade esofágica ineficaz.

REFERÊNCIAS

1. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(1):e14058.
2. Leandri C, Guillaumot MA, Dohan A, Leconte M, Coriat R, Chaussade S, Barret M. Le syndrome de motricité œsophagienne inefficace [Ineffective esophageal motility]. *Presse Med.* 2019;48(9):897-903.
3. Gyawali CP, Sifrim D, Carlson DA, Hawn M, Katzka DA, Pandolfino JE, et al. Ineffective esophageal motility: concepts, future directions, and conclusions from the Stanford 2018 symposium. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(9):e13584.
4. Dao HV, Hoang LB, Luu MH, Nguyen HL, Goldberg R, Allison J, et al. High prevalence of esophagitis in patients with severe ineffective esophageal motility: need for a new diagnostic cutoff. *Ann Gastroenterol.* 2022;35(5):483-88.
5. Pakoz ZB, Sari SO, Vatansever S, Uran BN, Camyar H, Gur EO, et al. Ineffective esophageal motility assessment in patients with and without pathological esophageal acid reflux. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(20):e26054.
6. Jandee S, Geeraersts A, Geysen H, Rommel N, Tack, Vanuytsel T. Management of ineffective esophageal hypomotility. *Front Pharmacol.* 2021;12: 638915.
7. Ho SC, Chang CS, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2002;47(3):652-56.

Complicações do uso de nutrição parenteral

Complications of the use of parenteral nutrition

Isabela Vieira de Sousa, Raphael de Faria Schumann, Isabela Cristina Leal, Daniela Mendes Latrechia, Maria Angela de Souza
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 escolha da via de terapia nutricional deve ser avaliada considerando vários aspectos, como estado clínico e nutricional do paciente. A nutrição enteral é mais fisiológica e envolve menor risco e custo, todavia, nem todos os pacientes toleram ou podem utilizar esta via, o que torna necessária a utilização da nutrição parenteral. Algumas complicações podem ocorrer durante o processo ou serem resultados da nutrição parenteral e estão divididas em: mecânicas, infecciosas, metabólicas e hepáticas.

Objetivos: Revisar a literatura que aborda as complicações de nutrição parenteral, de forma a: identificar e classificar as complicações; analisar os possíveis fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de complicações e avaliar as estratégias de prevenção e conduta atuais das complicações. Busca-se, ainda, sistematizar o conhecimento existente na literatura sobre o assunto. **Métodos:** O presente trabalho foi construído a partir de revisão não-sistemática das bases de dados SciELO, Google Scholar e PubMed, com vistas a selecionar ao final os artigos que apresentavam correlação com o objetivo proposto. **Conclusão:** A nutrição parenteral é uma ferramenta de grande importância em pacientes que não podem receber alimentação oral ou enteral de forma adequada, necessitando de vias alternativas de nutrição. O suporte nutricional adequado está associado à melhoria da sobrevida e à diminuição das taxas de readmissão hospitalar entre pacientes hospitalizados com desnutrição. No entanto, seu uso não está isento de complicações, e requer uma abordagem multidisciplinar, que compreende cuidadosa seleção de pacientes, monitoramento regular, práticas assépticas de manipulação dos cateteres, ajustes individualizados na formulação da nutrição parenteral.

Descritores: Terapia Nutricional; Nutrição Parenteral; Nutrição Parenteral / Complicações.

ABSTRACT

Introduction: The choice of nutritional therapy must be evaluated considering several aspects, such as the patient's clinical and nutritional status. Enteral nutrition is more physiological and involves less risk and cost, however, not all patients tolerate or can use it, which makes the use of parenteral nutrition necessary. Some complications may occur during the process or be the result of parenteral nutrition and are divided into: mechanical, infectious, metabolic and hepatic. **Objectives:** Review the literature that addresses parenteral nutrition complications, in order to: identify and classify complications; analyze possible risk factors that contribute to the development of complications; evaluate current prevention and management strategies for complications. The aim is also to systematize the existing knowledge in the literature on the subject. **Methods:** This work was constructed based on a non-systematic review of the SciELO, Google Scholar and PubMed databases, aiming to ultimately select articles that were correlated with the proposed objective. **Conclusion:** Parenteral nutrition is a tool of great importance in patients who cannot receive oral or enteral nutrition adequately, requiring alternative routes of nutrition. Adequate nutritional support is associated with improved survival and decreased hospital readmission rates among patients hospitalized with malnutrition. However, its use is not free from complications, and requires a multidisciplinary approach, which includes careful patient selection, regular monitoring, aseptic catheter handling practices, and individualized adjustments in the formulation of parenteral nutrition.

Keywords: Nutrition Therapy; Parenteral Nutrition; Parenteral Nutrition / Complications.

Correspondência:

Isabela Vieira de Sousa
E-mail: dra Isabelavieiradesousa@gmail.com
Data de submissão: 23/05/2024
Data de aceite: 06/06/2024

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

A escolha da via de terapia nutricional (TN) deve considerar vários aspectos, como estado clínico e nutricional do paciente. A nutrição enteral (NE) é mais fisiológica e envolve menor risco e custo do que a nutrição parenteral (NP), todavia, nem todos os pacientes toleram a totalidade da sua necessidade calórica por esta via. Torna-se então, necessária a associação da NP. Além disso, alguns aspectos podem impedir o uso da NE, como impossibilidade do uso do trato gastrointestinal (TGI), que resulta na necessidade do uso exclusivo da NP ¹.

A NP é utilizada em acesso venoso central ou periférico, com o objetivo de fornecer macro e micronutrientes. Os principais objetivos do seu uso são: manter ou recuperar o estado nutricional, quando a nutrição enteral está contraindicada ou há intolerância à mesma, e também, quando não há função intestinal suficiente para manter ou restaurar o estado nutricional ¹⁻².

Dessa maneira, a nutrição parenteral é uma intervenção terapêutica com benefícios definidos sobre o estado nutricional do indivíduo, e influencia de maneira importante a evolução de situações como cirurgia em pacientes criticamente doentes, pancreatite e queimaduras de grande extensão ^{1,3}.

Algumas complicações podem ocorrer durante o processo como resultados da NP e estão divididas em: mecânicas, infecciosas, metabólicas e hepáticas ^{1-2, 4}.

Pacientes desnutridos são suscetíveis a um maior risco de complicações. Estudos revelam que a prevalência de desnutrição hospitalar atualmente é elevada, pode ser maior que 60% e levar a problemas sérios, como o aumento do tempo de internação, a diminuição da qualidade de vida e o aumento da mortalidade ^{1,5}.

É necessário que os pacientes em uso de NP sejam monitorizados de acordo com parâmetros mecânicos, infecciosos, metabólicos e hepáticos, com a finalidade de reduzir as possíveis complicações. Vale ressaltar, que quanto menor a incidência das complicações, maior será a possibilidade de alcançar as metas nutricionais planejadas, como também, obter um desfecho clínico melhor.

OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é revisar a literatura que aborda as complicações de nutrição parenteral, de forma a:

1. Identificar e classificar as complicações, destacando suas manifestações clínicas e impacto nos pacientes;
2. Analisar os possíveis fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de complicações;
3. Avaliar estratégias de prevenção e manejo atuais das complicações;
4. Sistematizar o conhecimento existente na literatura sobre o assunto, proporcionando uma base sólida para profissionais de saúde que atuam nas Equipes Multiprofissionais de Terapia Nutricional;
5. Promover a conscientização sobre a importância do manejo adequado da nutrição parenteral para melhorar os desfechos clínicos dos pacientes.

MÉTODOS

O presente trabalho foi construído a partir de revisão não-sistemática das bases de dados científicos SciELO, Google Scholar e PubMed, visando selecionar ao final todos os artigos que apresentavam correlação com os objetivos propostos.

DISCUSSÃO

As complicações do uso da nutrição parenteral podem ser divididas em quatro tipos principais: mecânicas, infecciosas, metabólicas e hepáticas ⁴.

Complicações mecânicas:

As complicações denominadas mecânicas, relacionadas com o procedimento de cateterização venosa, incluem: punção arterial, hematoma, sangramento, posicionamento inadequado, pneumotórax, lesões nervosas, trombose, deslocamento e obstrução do cateter ⁶⁻⁷. A ocorrência de complicações mecânicas está estimada em 5 a 19% das tentativas de cateterização. A punção arterial é a mais observada e ocorre de 4,2 a 9,3% dos procedimentos ⁸⁻¹⁰.

Complicações infecciosas:

As infecções sanguíneas relacionadas aos cateteres venosos são causa de morbidade e mortalidade nosocomiais, e quando instalados em unidade de terapia intensiva (UTI) são os responsáveis por infecções mais graves, com incidência elevada, devido ao maior tempo de permanência, maior colonização pela flora hospitalar e maior manipulação ¹¹⁻¹².

Um processo infeccioso nem sempre é diagnosticado clinicamente. Alguns pacientes, como os imunossuprimidos, podem evoluir sem os sintomas clássicos de infecção. Esse fato pode dificultar o diagnóstico precoce e o tratamento do processo infeccioso, além de aumentar a morbidade e mortalidade desta população. Porém, em pacientes que se encontram desnutridos, o uso da nutrição parenteral, quando bem indicada, pode melhorar seu desfecho ³.

A infecção é a complicação mais grave associada aos cateteres. De uma forma geral, ela ocorre em aproximadamente 19% dos pacientes em uso desse dispositivo. De modo geral são 7% infecções locais e 12% de bacteremia associada ao cateter ¹².

A grande maioria dos acessos venosos é feita através de cateteres periféricos, cujo risco de infecção da corrente sanguínea é baixo. Entretanto, o número de cateteres periféricos utilizados é grande, o que torna o índice de infecção elevado, porém, de baixa gravidade. As principais infecções relacionadas ao acesso venoso periférico são as tromboflebitides sépticas e a necrose tecidual ¹¹⁻¹².

Os cateteres semi-implantáveis de longa permanência possuem um trajeto subcutâneo associado a um *cuff* de dácron capaz de criar fibrose em torno do cateter que reduz a probabilidade de infecção em relação aos cateteres de curta permanência, como o duplo lúmen. São utilizados em hemodiálise, e a infecção é a complicação tardia mais freqüente ¹³. O *Staphylococcus aureus* é o agente mais isolado ¹⁴⁻¹⁵, seguido por bacilos gram-negativos e pelo *Staphylococcus coagulase* negativo ¹⁵.

Os totalmente implantáveis (*port-a-cath*), por não possuírem partes exteriorizadas, têm índice ainda menores de contaminação. O *Staphylococcus aureus* é a bactéria prevalente (50% dos casos) ¹⁶⁻¹⁷.

Vários são os fatores relacionados às infecções de cateter venoso central (CVC), dentre os quais citam-se: a migração de microorganismos cutâneos para o lúmen do cateter, a manipulação do CVC para administração de medicamentos, as condições clínicas dos pacientes (idade < 1 ano ou > 60 anos, imunossupressão), fatores relacionados ao tipo de solução (contaminação da solução - raro, *overfeeding* com hiperglicemia ¹⁸ - aumento o risco de infecção por *Candida Sp*).

A manipulação adequada dos cateteres diminui o risco de infecção. Logo, recomenda-se a utilização de protocolos institucionais validados e a aplicação conjunta de medidas preventivas, com vistas a reduzir as infecções primárias de corrente sanguínea. O protocolo de medidas para reduzir as infecções

compreende cinco componentes: higienização das mãos; precaução de barreira máxima; preparo da pele com gluconato de clorexidine; seleção de sítio de inserção e revisão diária da necessidade de permanência do cateter ¹⁵.

O tratamento das infecções relacionadas a cateteres depende do tipo de microorganismo presente, do tipo de cateter, dos sintomas sistêmicos e do tipo de infecção. A infecção do óstio apresenta menor gravidade e responde bem a cuidados locais com curativo e tratamento tópico, não sendo necessária a retirada do cateter ¹⁹⁻²⁰. A infecção do túnel ou da bolsa não responde bem à antibioticoterapia sistêmica isolada, sendo necessária a retirada do cateter ¹⁹⁻²⁰. O tratamento da bacteremia relacionada ao cateter pode ser feito com *locks*, antibiótico-terapia e remoção do cateter ²¹. Por se tratar de acessos de longa permanência, deve-se tentar o salvamento desses cateteres, porém sem colocar em risco a saúde dos pacientes.

Deve-se tentar salvar o cateter em alguns casos, como: ausência de choque séptico, ausência de infecção fúngica e ausência de infecção em outros focos. O manejo do salvamento é através de 10 a 14 dias de antibioticoterapia venosa associada à *lockterapia* e ao não uso de cateter no período. Devem ser realizadas novas culturas após o término do tratamento antes de reutilizar o acesso venoso ²¹.

Deve-se remover o cateter nas seguintes situações: infecção de cateter tunelizado ou *port-a-cath* associada à infecção de corrente sanguínea, tromboflebite séptica, infecção por *Candida Sp p* ou *S. aureus*, cultura positiva com o mesmo agente infeccioso após 24 horas do término do uso do antimicrobiano e foco séptico localizado durante ou após *lockterapia* ²¹.

Complicações metabólicas:

As complicações metabólicas associadas à NP são: hiperglicemia, hipoglicemia, hipertrigliceridemia, intoxicação ou deficiência

de oligoelementos, síndrome de realimentação e doença metabólica óssea.

A hiperglicemia é a complicação mais frequente durante o uso da NP. Pode ocorrer em até 40% dos casos, e está associada a maiores taxas de mortalidade, infecções e tempo prolongado de internação. Uma das principais causas é o *overfeeding*, devido ao cálculo inadequado das metas nutricionais. O manejo da hiperglicemia por uso de NP se dá através de: recálculo das metas nutricionais, manutenção da velocidade e de infusão de glicose (VIG) até 5mg/kg/min em pacientes estáveis ou 4mg/kg/min em pacientes instáveis, controle glicêmico adequado de pacientes portadores de diabetes mellitus (com glicemias pré-NP abaixo de 120mg/dL), avaliar se o paciente está em uso de medicamentos hiperglicemiantes (como corticosteróides), uso de insulina regular subcutânea (SC) ou na NP individualizada (0,05 a 0,2UI/g de carboidrato na nutrição parenteral) ²²⁻²³.

A hipoglicemia (<70mg/dL) pode decorrer da súbita interrupção da infusão contínua de NP ou devido ao cálculo inadequado da mesma, mas também pode estar associada ao tratamento medicamentoso, ao uso de insulina e a fatores individuais. O tratamento depende do grau de hipoglicemia. O controle da hipoglicemia pode ser feito de algumas formas, dependendo da causa: redução de 50% da insulina na NPI ou ajuste da insulina SC, retirada cuidadosa e programada da NP, infusão de soro glicosado 5% intravenoso por 2 horas após interrupção da NP. Realizar glicemia capilar 3x ao dia até estabilização do quadro ²⁴.

A hipertrigliceridemia ocorre em 25 a 50% dos pacientes que recebem NP. Aconselha-se que com níveis de triglicérides acima de 400 mg/dL, a infusão de lipídeos seja reduzida, e com níveis maiores do que 1000mg/dL, a infusão seja interrompida. As principais

causas para essa condição durante a NP são: insuficiência renal, glicemias acima de 180 mg/dL, uso de prednisolona acima de 0,5ml/kg/dia, pancreatite, sepse e a quantidade de carboidratos e lipídeos infundidos através da NP. O manejo da hipertrigliceridemia por NP deve ser: coleta de sangue para novo exame do lado oposto do cateter de NP, rever metas nutricionais (*overfeeding*), rever cálculo de carboidratos e lipídios ofertados na NP, infusão lipídica, maior do que 1.0 a 1.2g/kg/dia, infusão de propofol (avaliar possibilidade de retirar). Trocar a solução lipídica TCM/TCL por SMOF, NP 2:1 (lembrar de ofertar 20g de lipídeos 2 vezes por semana). Solicitar novo exame em 4 a 5 dias ²⁵⁻²⁶.

A intoxicação por Cobre pode ocorrer em pacientes que recebem NP com disfunção hepática ou colestase graves. Pode levar a sintomas como náuseas e vômitos. Em casos graves, pode ocorrer insuficiência hepática e renal aguda ²⁷. A intoxicação por manganês pelo uso de NP prolongada, pode levar à sua deposição nos gânglios da base do cérebro, o que pode ser demonstrado na ressonância magnética. Pode resultar em danos ao sistema nervoso central, com sintomas Parkinson-like, que incluem tremores, rigidez muscular, dificuldade de coordenação motora e distúrbios neuropsiquiátricos, como alterações de humor e dificuldades cognitivas. Em casos graves, pode ocorrer encefalopatia manganês-induzida, caracterizada por danos cerebrais significativo ²⁸⁻³⁰.

A deficiência de selênio pelo uso de NP prolongada pode levar a complicações como fraqueza muscular e disfunção tireoidiana. Em casos graves, a deficiência de selênio

pode resultar em uma condição conhecida como síndrome de Keshan, caracterizada por miocardiopatia dilatada. O selênio é um componente importante das enzimas antioxidantes do organismo e desempenha um papel na regulação do metabolismo da tireóide. O tratamento é feito com reposição de ácido selenioso ²⁸⁻²⁹. A deficiência de zinco é comum em pacientes em NP prolongada e pode resultar em comprometimento da cicatrização de feridas, perda de cabelo, dermatite e imunossupressão. O tratamento se dá com reposição de sulfato de Zn ²⁸⁻²⁹.

Síndrome de realimentação (SR) é caracterizada por um grave distúrbio de eletrólitos, especialmente fósforo, magnésio e potássio, que pode ser acompanhado de anormalidades metabólicas e disfunções sistêmicas. Os fatores de risco potenciais para o aparecimento da SR são ³¹: desnutrição, jejum prolongado, alcoolismo, anorexia nervosa, cirurgia bariátrica, neoplasias malignas, quimioterapia, doença renal crônica (falência renal e hemodiálise) e pacientes críticos. Como a NP pode ser indicada em pacientes que passaram por um período de inanição, torna-se importante a adaptação gradual da capacidade metabólica do paciente ao aumento do fornecimento de nutrientes para evitar a SR.

A fisiopatologia da afecção é explicada pela passagem abrupta do metabolismo catabólico para o metabolismo anabólico com a reintrodução alimentar. A insulina, aumentada pela reintrodução da alimentação, estimula a movimentação de potássio, magnésio e fósforo para o meio intracelular, contribuindo para a redução das concentrações séricas destes íons. Além disso, a reativação das vias

As conseqüências metabólicas da SR são arritmias, alterações neurológicas, sintomas respiratórios, falência cardíaca (com sobrecarga de volume e edema agudo de pulmão), rabdomiólise, coma e morte.

metabólicas dependentes de carboidratos aumenta a demanda de tiamina (vitamina B1) e fosfato. As consequências metabólicas da SR são arritmias, alterações neurológicas, sintomas respiratórios, falência cardíaca (com sobrecarga de volume e edema agudo de pulmão), rabdomiólise, coma e morte. A prevenção da SR envolve³¹: identificar pacientes em risco de desenvolvimento de SR, monitorização eletrolítica desses pacientes antes da terapia nutricional parenteral (TNP) e a cada 12 horas nos primeiros 3 dias e iniciar a TNP com 10-20kcal/kg de peso nas primeiras 24 horas, progredindo 1/3 da meta calórica a cada 1-2 dias. A correção dos distúrbios eletrolíticos deve ocorrer antes da progressão da NP. Se necessário, reduzir kcal/g de glicose em 50% e progredir 1/3 a cada 1-2 dias. Sugere-se ainda, a reposição de tiamina 100-300mg IV por pelo menos 5-7 dias.

A doença metabólica óssea (DMO) ocorre em alguns pacientes que recebem NP prolongada (por mais de 6 meses). A fisiopatologia se dá pela adição de insumos (polivitamínicos, oligoelementos, sais de fosfato e de cálcio) contaminados com alumínio na NP. O alumínio impede a conversão de 25 (OH) VitD3 em 1,25-dihidroxi-VitD (forma ativa). Os sinais de intoxicação por alumínio são: osteoporose, perda de memória, ataxia, anemia e doença hepática associada a NP. O diagnóstico e o tratamento são limitados. Deve-se manter os níveis de ferro (que reduz a ligação alumínio-transferrina) e de Vitamina D adequados. A densitometria óssea deve ser realizada a cada 6 meses a 1 ano de NP³².

Complicações hepáticas:

As principais complicações hepáticas pelo uso de NP são: colestase associada à nutrição parenteral (PNAC), doença hepática associada à nutrição parenteral (PNALD) e doença hepática associada à insuficiência intestinal (IFALD).

A colestase associada à nutrição parenteral (PNAC) é definida como colestase associada a uma duração prolongada da administração de NP (geralmente acima de 2 semanas)³³. A apresentação da PNAC (concentrações elevadas de fosfatase alcalina, γ -glutamil transferase, desidrogenase láctica, transaminases e bilirrubina conjugada) é idêntica à de outras doenças hepáticas colestáticas³⁴⁻³⁶. A PNAC é, portanto, uma condição que só pode ser diagnosticada com precisão após a exclusão de causas alternativas de colestase, especialmente as obstrutivas (como atresia biliar extra-hepática), doença hepática primária e doença hepática metabólica (como tirosinemia hereditária). Os fatores de risco para o desenvolvimento de PNAC incluem: prematuridade e função hepática imatura, falta de alimentação enteral, episódios repetidos de infecção ou sepse e várias toxicidades ou deficiências na solução de nutrição parenteral, número de dias de uso de antibióticos (que presumivelmente está relacionado à infecção), número de laparotomias realizadas no paciente em uso de nutrição parenteral³³.

A doença hepática associada à nutrição parenteral (PNALD), é caracterizada por inflamação que leva a colestase e esteatose, resulta em fibrose e eventualmente em cirrose³⁷⁻³⁹. PNALD é definida bioquimicamente como 1,5 vezes o limite superior da elevação normal de duas das três seguintes enzimas hepáticas: ALT, AST ou fosfatase alcalina. A elevação ocorre dentro de 1 a 3 semanas desde o início da NP. Outras causas, como hepatite viral e lesão hepática induzida por medicamentos devem ser descartadas, o que torna o diagnóstico de PNALD um desafio⁴⁰.

A doença hepática associada à insuficiência intestinal (IFALD) é uma das complicações mais comuns e graves da NP. Causa um amplo espectro de manifestações hepáticas, desde esteatose e colestase leve até

hipertensão portal e insuficiência hepática em estágio terminal. A prevalência da IFALD depende dos critérios diagnósticos e varia de 4,3% a 65%. Além disso, muitos fatores contribuem para o seu desenvolvimento, incluindo deficiências nutricionais, toxicidade da NP, infecções e alterações no metabolismo dos ácidos biliares e na microbiota intestinal⁴⁰⁻⁴¹.

A prevenção e o manejo da PNAC, IFALD e PNALD, visam a melhoria ou eliminação dos fatores de risco associados. A utilização de formulações de NP com lipídeos SMOF, ciclo de NP, otimização da estimulação e prevenção enteral além do tratamento precoce de infecções constituem os principais alvos terapêuticos. No entanto, a falha na melhoria e a IFALD grave com insuficiência hepática terminal devem ser consideradas como indicações de transplante intestinal³⁹⁻⁴¹.

REFERÊNCIAS

1. Worthington P, Balint J, Bechtold M, Bingham A, Chan LN, Durfee S, et al. When Is Parenteral Nutrition Appropriate? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017;41(3):324-77.
2. Waitzberg DL, Baxter YC. Custos do tratamento de pacientes recebendo terapia nutricional: da prescrição à alta. Nutr Pauta. 2004;67:18-30.
3. Machado JD, Suen VM, Figueiredo JF, Marchini JS. Pacientes assintomáticos apresentam infecção relacionada ao cateter venoso utilizado para terapia nutricional parenteral. Rev Nutr. 2009;22(6):787-93.
4. Ayers P, Boullata J, Sacks G. Parenteral Nutrition Safety: The Story Continues. Nutr Clin Pract. 2018;33(1):46-52.
5. Eglseer D, Halfens RJ, Lohrmann C. Is the presence of a validated malnutrition screening tool associated with better nutritional care in hospitalized patients? Nutrition. 2017;37:104-111.
6. Kusminsky RE. Complications of central venous catheterization. J Am Coll Surg. 2007;204(4):681-96.
7. Smith RN, Nolan JP. Central venous catheters. BMJ. 2013;347:f6570.
8. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. N Engl J Med. 2003;348(12):1123-33.
9. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Central line catheters and associated complications: a review. Cureus. 2019;11(5):e4717.
10. Bowdle A. Vascular complications of central venous catheter placement: evidence-based methods for prevention and treatment. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014;28(2):358-68.
11. Tardivo TB, Farhat Neto J, Farhat Junior J. Infecções sanguíneas relacionadas aos cateteres venosos. Rev Soc Bras Clin Med. 2008;6(6):224-27.
12. Caramori JT, Barretti P, Giannini M. Acessos vasculares para hemodiálise. In: Maffei FH, Lastoria S, Yoshida WB, Rollo HA, (Ed.). Doenças vasculares periféricas. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p.1724-36.
13. Marcondes CR, Biojone CR, Cherri J, Moryia T, Piccinato CE. Complicações precoces e tardias em acesso venoso central. Análise de 66 implantes. Acta Cir Bras. 2000;15:73-5.
14. Aoki EE, Pizzolitto AC, Garcia LB, Pizzolitto EL. Staphylococcus aureus biofilms on central venous haemodialysis catheters. Braz J Microbiol. 2005;36(4):342-46.
15. Lentino JR, Baddour LM, Wray M, Wong ES, Yu VL. Staphylococcus aureus and other bacteremias in hemodialysis patients: antibiotic therapy and surgical removal of access site. Infection. 2000;28(6):355-60.

CONCLUSÃO

A nutrição parenteral é uma ferramenta de grande importância em pacientes que não podem receber alimentação oral ou enteral de forma adequada e necessitam de vias alternativas de nutrição. O suporte nutricional adequado está associado à melhoria da sobrevida e à diminuição das taxas de readmissão hospitalar entre pacientes hospitalizados com desnutrição.

No entanto, seu uso não está isento de complicações. Requer uma abordagem multidisciplinar que inclui cuidadosa seleção de pacientes, monitoramento regular, práticas assépticas de manipulação dos cateteres, ajustes individualizados na formulação da nutrição parenteral. Ao fazer isso, podem-se minimizar os riscos e diminuir os desfechos negativos em relação ao uso da nutrição parenteral.

16. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Brown AE, Kiehn TE, Armstrong D. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med.* 1993;119(12):1168-74.
17. D'Angelo F, Ramacciato G, Caramitti A, Aurello P, Lauro S, Bordin F, Casa UD. [Totally implantable venous access systems. Analysis of complications]. *Minerva Chir.* 1997;52(7-8):937-42.
18. Biffi R, de Braud F, Orsi F, Pozzi S, Mauri S, Goldhirsch A, et al. Totally implantable central venous access ports for long-term chemotherapy. A prospective study analyzing complications and costs of 333 devices with a minimum follow-up of 180 days. *Ann Oncol.* 1998;9(7):767-73.
19. Nishinari K, Wolosker N. Complicações infecciosas do cateter. In: Wolosker N, Kuzniec S. *Acessos vasculares para quimioterapia e hemodiálise.* São Paulo: Atheneu; 2007. p.73-8.
20. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2001;32(9):1249-72.
21. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(10):645-57.
22. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract.* 2009;15(4):353-69.
23. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep.* 2013;13(1):155-62.
24. Lappas BM, Patel D, Kumpf V, Adams DW, Seidner DL. Parenteral Nutrition: indications, access, and complications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47(1):39-59.
25. Visschers RG, Olde Damink SW, Gehlen JM, Winkens B. Treatment of hypertriglyceridemia in patients receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(5):610-5.
26. Leiva Badosa E, Garrido Sanchez L, Colls Gonzalez M, Fernandez Alvarez M, Llop Talaveron JM, Badia Tahull M. Fish oil intravenous lipid emulsion in adults with hypertriglyceridemia treated with parenteral nutrition: a clinical trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2023;54:505-06.
27. Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders L. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014;23(4):545-54.
28. Jin J, Mulesa L, Rouillet MC. Trace elements in parenteral nutrition: considerations for the prescribing clinician. *Nutrients.* 2017;9(5):440.
29. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(4):440-91.
30. Walter E, Alsaffar S, Livingstone C, Ashley SL. Manganese toxicity in critical care: case report, literature review and recommendations for practice. *J Intensive Care Soc.* 2016;17(3):252-57.
31. da Silva JS, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(2):178-95.
32. Chen W, Yang C, Chen H, Zhang B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(42):e12861.
33. Drongowski RA, Coran AG. An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition-induced cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989;13(6):586-89.
34. Sokol RJ. Total parenteral nutrition-related liver disease. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1997;38(6):418-28.
35. Nowak k. Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020;15(2):59-62.
36. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition-epidemiology. *Nutrition.* 1998;14(1):153-57.
37. Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(2):173-85.
38. Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Pediatr.* 1971;78(1):180-81.
39. Beath SV, Kelly DA. Total parenteral nutrition-induced cholestasis: prevention and management. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):159-76.
40. Lal S, Pironi L, Wanten G, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, et al. Clinical approach to the management of intestinal failure associated liver disease (IFALD) in adults: a position paper from the home artificial nutrition and chronic intestinal failure special interest group of ESPEN. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt A):1794-97.
41. Fousekis F, Mitselos I, Christodoulou DK. New insights into intestinal failure-associated liver disease in adults: a comprehensive review of the literature. *Saudi J Gastroenterol.* 2021;27(1):3-12.

Representação histórica da eletroconvulsoterapia: Filmes e séries acompanharam essa evolução?

*Historical representation of electroconvulsive therapy: have
films and series followed this evolution?*

Darlex Machado de Souza; Miguel Siqueira Campos 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

Introdução: A eletroconvulsoterapia (ECT), apesar de sua eficácia e segurança, enfrenta controvérsias devido à sua representação negativa na mídia como uma forma de tortura, o que causou seu declínio nas décadas de 70 e 80. No entanto, com a evolução e refinamento da técnica, o debate sobre a ECT está retornando, levantando o questionamento se o cinema e as séries têm acompanhado essa mudança. **Objetivos:** Avaliar a representação da eletroconvulsoterapia em filmes e séries, tanto no Brasil quanto no exterior, desde a década de 1940 até o presente, e analisar a evolução das técnicas e indicações da ECT ao longo do tempo desde a sua invenção. **Métodos:** A busca por produtos audiovisuais que abordassem a eletroconvulsoterapia se deu através de sites especializados em cinema, livros, fóruns online e na plataforma Pubmed. A partir da análise desses resultados, foram selecionados 6 filmes (5 longas e 1 curta-metragem) e 3 episódios de séries, que contemplam diversas décadas da televisão e do cinema, bem como diferentes abordagens da ECT. **Resultados:** A primeira representação da ECT no cinema foi em *The Snake Pit* (1948), mostrando o tratamento de forma positiva. Nos anos 50, filmes como *Fear Strikes Out* apresentavam a ECT como uma ferramenta eficaz, mas a partir dos anos 60, a percepção mudou para uma crítica ao uso abusivo da técnica, como em *One Flew Over the Cuckoo's Nest* (1975). A década de 80 intensificou essa visão negativa, com filmes como *Frances* e *Return to Oz*. Desde os anos 90, a representação da ECT tornou-se mais focada na experiência dos pacientes, oferecendo uma visão mais equilibrada e informativa do tratamento. **Conclusão:** A representação da eletroconvulsoterapia na mídia muitas vezes perpetua estigmas e distorções, ignorando os avanços modernos no tratamento. É crucial que filmes e séries abordem a ECT com maior precisão para promover uma compreensão por parte do público de forma mais informada e atual.

Descritores: Convulsoterapia; Eletroconvulsoterapia; Convulsões Psicogênicas não Epilépticas; Psiquiatria; Filmes Cinematográficos.

ABSTRACT

Introduction: Electroconvulsive therapy (ECT), despite its demonstrated efficacy and safety, encounters controversy due to its negative portrayal in the media as a form of torture, which led to a decline in its use during the 1970s and 1980s. However, with advancements and refinement in the technique, the debate surrounding ECT is resurging, prompting the question of whether film and television have kept pace with these changes. **Objectives:** To evaluate the depiction of electroconvulsive therapy in films and television series, both domestically and internationally, from the 1940s to the present, and to analyze the evolution of ECT techniques and indications over time since its inception. **Methods:** An investigation into audiovisual materials addressing electroconvulsive therapy was conducted through specialized cinema websites, books, online forums, and the PubMed database. Based on this analysis, 6 films (5 feature films and 1 short film) and 3 television episodes were selected, representing various decades of film and television and showcasing different portrayals of ECT. **Results:** The earliest depiction of ECT in cinema appeared in *The Snake Pit* (1948), which portrayed the treatment in a positive light. In the 1950s, films such as *Fear Strikes Out* depicted ECT as an effective therapeutic tool. However, starting in the 1960s, the portrayal shifted to a critique of the technique's abusive application, as exemplified by *One Flew Over the Cuckoo's Nest* (1975). The 1980s exacerbated this negative perception, with films like *Frances* and *Return to Oz*. Since the 1990s, portrayals of ECT have become more focused on the patient experience, providing a more nuanced and informative view of the treatment. **Conclusion:** Media representations of electroconvulsive therapy frequently perpetuate stigmas and distortions, disregarding contemporary advancements in the treatment. It is essential for films and television series to present ECT with greater accuracy to foster a more informed and current public understanding.

Keywords: Convulsive therapy; Electroconvulsive Therapy; Psychogenic Nonepileptic Seizures; Psychiatry; Motion Pictures.

Correspondência:

Darlex Machado de Souza
E-mail: darlex_@hotmail.com
Data de submissão: 14/01/2024
Data de aceite: 17/05/2024

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

Filmes foram primeiro demonstrados publicamente em 1895, mesmo ano em que Freud escreveu “Projeto para uma Psicologia Científica”, o protótipo das suas teorias posteriores. A indústria cinematográfica e a psiquiatria tiveram um grande interesse um pelo outro desde então¹. Esse interesse muitas vezes, no entanto, acaba servindo de principal fonte de informação para o público, seja ele composto por leigos ou integrantes da área da saúde. Acarreta a perpetuação de estigmas ao longo das décadas, bem como molda e interfere nas escolhas de cada um.

A eletroconvulsoterapia (ECT) apesar de eficaz, segura, e bem estabelecida no meio médico, ainda continua controversa. Encontra barreiras por ter sido associada pela mídia a um instrumento de tortura, punição e controle. Essa representação negativa contribuiu para o seu declínio entre os anos 70 e 80. Nas últimas décadas, contudo, após refinamentos de técnica, exigência de sedação e uso de relaxantes musculares, diminuição dos riscos associados ao procedimento, e dos potenciais efeitos colaterais, tem existido um retorno do uso e do debate em torno da ECT. Teria o cinema e as séries acompanhado essa evolução?

Origens da convulsoterapia

Embora o mecanismo específico de ação da ECT não tenha sido isolado, a noção de que convulsões poderiam promover melhora existe há séculos. Durante o século XVI, o alquimista suíço Paracelsus administrava cânfora pela boca para induzir convulsões e “curar a loucura”. Diversos casos de convulsões induzidas por meios químicos, especialmente óleo de cânfora, foram documentados nos séculos XVIII e XIX². “Três abordagens, todas desenvolvidas em Viena, podem ser consideradas como as predecessoras da convulsoterapia: a febre malárica (criada por Julius Wagner-Jauregg)³, a sonoterapia (criada

por Jakob Klaesi)⁴ e o coma insulínico (criado por Manfred Sakel)”²⁻⁶.

A malarioterapia para tratamento da neurosífilis ajudou a “demonstrar que uma doença mental tinha uma origem cerebral (coisa que já era amplamente aceita) e que podia ter o seu curso modificado comum a intervenção”⁷. Além disso, o sucesso dessa proposta terapêutica encorajou o modelo de antagonismo biológico (convulsões da epilepsia vs delírios psicóticos) como estratégia de tratamento na medicina.

Ainda, segundo esses autores, a sonoterapia pretendia a indução do sono através de barbitúricos por longos períodos de tempo, de um a dez dias, e apresentava alta letalidade, um em cada vinte pacientes acabava morrendo. A insulino-terapia de Sakel⁵, dentre as três supracitadas, foi a de maior importância, pois almejava tratar a esquizofrenia, e “consistia na repetição de injeções de insulina até a indução do “choque” insulínico, ou seja, uma intensa reação hipoglicêmica com sonolência e coma com sudoreses”. No entanto, essa técnica não tinha como finalidade atingir a convulsão, que era vista como uma complicação do tratamento.

A origem de um tratamento que objetivava a indução de crises epiléticas, de acordo com (Fink, 2001)⁸, datadas de 24 janeiro de 1934, quando (Meduna, 1934)⁹, um neuropsiquiatra húngaro, injetou óleo de extrato de cânfora no glúteo direito de um paciente esquizofrênico catatônico de nome Zoltan, que estava desacreditado há mais de 4 anos, induzindo após 45 minutos uma crise convulsiva de grande mal com duração de 60 segundos com benefício terapêutico acentuado. Contudo, como se descobriu posteriormente e é apresentado por Rosa, Rosa⁷, já nos primeiros dias de janeiro outros pacientes foram injetados enquanto Meduna tentava encontrar a dosagem adequada do óleo⁹.

Meduna (1954)¹⁰ testou em animais diversas substâncias, como a estriçnina, tebaína, coramina, cafeína, brucina e o absinto. Após chegar à cânfora, baseou-se no tratamento da neurosífilis pela febre malárica desenvolvido pelo ganhador do Nobel Julius Wagner-Jauregg³, e passou a injetar cânfora no paciente a intervalos de 3 ou 4 dias. Dois dias após a quinta convulsão, o paciente despertou, saiu de sua cama, perguntou onde estava e requisitou o café da manhã. Mais tarde naquele dia, porém, retornou ao estupor catatônico. Com intervalos de melhora cada vez maiores após as convulsões, após a oitava injeção de cânfora, Zoltan deixou o hospital. Há relatos de que permaneceu bem, trabalhando, até 1939 quando Meduna partiu da Europa em direção aos Estados Unidos. Ao todo, cinco pacientes com esquizofrenia foram tratados inicialmente.

Para chegar a este resultado, o neuropsiquiatra partiu de estudos neuropatológicos, em especial da glial, de inúmeros pacientes com epilepsia (que observou apresentarem maior concentração glial nas autópsias), e com esquizofrenia (apresentavam menor número de células gliais). Levantou, assim, a hipótese de haver uma contraposição entre essas patologias.

As injeções de cânfora, no entanto, eram dolorosas e as convulsões ocorriam após longos e agonizantes minutos, e foram substituídas após alguns meses. Injeções intravenosas de metrazol (pentilenotetrazol) surgiram como alternativa, por induzirem as crises em menor tempo, logo foram amplamente adotadas pelo mundo, em especial na Europa.

Origens da convulsoterapia elétrica

A busca por uma nova forma de induzir crises convulsivas era motivada pelas sensações extremamente desagradáveis vivenciadas pelos pacientes tratados com metrazol. “A princípio, eletrodos foram posicionados na boca e no ânus

de experimentos animais, e enquanto as convulsões eram induzidas, os animais morriam, provavelmente por parada cardíaca. Ensaios com eletrodos posicionados nas têmporas dos animais demonstraram que as convulsões eram imediatas”⁸. Segundo Rosa, Rosa⁶ os italianos Ugo Cerletti e Lucio Bini são os nomes creditados na história pela criação da eletroconvulsoterapia. Foi Bini o primeiro a criar e patentear o primeiro aparelho comercial de ECT. Em 1936, em uma viagem a Viena, ambos tiveram contato pela primeira vez com a insulino-terapia e o choque cardiazólico. Retornando a Roma, e após desenvolver técnicas com uso da eletricidade, chegaram à primeira sessão em 11 de abril de 1938, às 11h15 da manhã, que não levou a uma crise convulsiva (somente a um espasmo muscular em tronco e membros). O paciente era um homem de 39 anos que havia sido encontrado em delírio em uma estação de trem. A segunda sessão, oficialmente considerada como a primeira, ocorreu em 20 de abril de 1938, e aplicando voltagens maiores (92V por meio segundo), obtiveram um “espasmo tônico seguido de contrações clônicas dos membros e do tronco, com cerca de 80 segundos de duração, seguidos por um período de 105 segundos sem respirar”⁶. O paciente, Enrico X, recuperou-se após 11 sessões do tratamento.

A ECT foi introduzida nos EUA em 1940 no Columbus Hospital, em Manhattan. “Daquela época até os anos 1950, a ECT foi extensivamente usada nos Estados Unidos onde se juntou a um quadro de terapias somáticas, incluindo psicocirurgia e coma insulínico, que estavam sendo utilizados para tratar pacientes severamente doentes com uma ampla variedade de sintomas”².

A ECT acabou despontando e se tornando o principal tratamento biológico para transtornos psiquiátricos durante as décadas de 40 e 50. Contudo, “o uso da ECT

apresentou um declínio nas décadas de 1960 e 1970, com a introdução das medicações psicotrópicas, mas seu uso nunca foi completamente abandonado”⁶.

Eletroconvulsoterapia no Brasil

“No Brasil, o tratamento foi introduzido pelo Professor Pacheco e Silva e iniciado na Clínica Psiquiátrica da Universidade de São Paulo em 1941, utilizando dois equipamentos trazidos dos Estados Unidos. Professor Pacheco e Silva esteve em comunicação com Ugo Cerletti, e foi diretamente supervisionado pelo criador da técnica”¹¹.

Antonio Carlos Pacheco e Silva realizaram as primeiras sessões em julho de 1941 nos seguintes hospitais: Clínica Esperança, Hospital Pinel e Clínica Psiquiátrica da Universidade de São Paulo. Alguns dos pacientes já haviam sido tratados com convulsoterapia com cardiazol e, segundo consta, preferiram a nova técnica.

Como em grande parte do mundo, a ECT foi recebida na época com grande entusiasmo. No entanto, a partir de 1964 com o início da ditadura militar brasileira, esta forma de terapia passou a ser associada erroneamente com a tortura, que usava a eletrocussão em seus dissidentes políticos. Além disso, a “ECT foi largamente mal utilizada em antigos manicômios, sem anestesia, sem consentimento, sem indicação médica precisa (para transtornos de personalidade, histeria, adicção), ou para punição e razões disciplinares”¹².

A ECT no Brasil teve como grande opositora o movimento antipsiquiatria, a partir das décadas de 70 e 80. Esse movimento se iniciou no país em 1978,

no Rio de Janeiro, e questionava o modelo centrado em grandes hospitais psiquiátricos, os “manicômios”. Formado por profissionais da área, o Movimento dos Trabalhadores em Saúde Mental a princípio não estava focado na mudança do modelo de assistência, e sim na melhoria de condições de trabalho e salários. Contudo, inspirados pelo movimento italiano, logo o viés antipsiquiátrico tomou conta e, em 1987, organizações sociais e profissionais não médicas juntaram-se ao que se denominou Movimento Antipsiquiátrico, que injetou questões ideológicas e disputas de poder na área da saúde mental. Tinham por objetivo fechar aqueles grandes hospitais psiquiátricos, e o banimento da ECT também se tornou um dos principais vieses do movimento, que contava com campanhas midiáticas que desinformavam a população. Como consequência, a “psiquiatria comunitária passou a ser a política federal desde então, com nenhum espaço para um suporte federal para a ECT”¹¹.

Segundo o artigo 9º da Resolução do Conselho Federal de Medicina (nº1.640/2002)¹³, “a eletroconvulsoterapia tem indicações precisas e específicas; não se trata, por conseguinte, de terapêutica de exceção”. Essa resolução também proibiu a realização de ECT sem anestesia.

O que se encontra hoje no país é uma falta de serviços que oferecem ECT na grande maioria das cidades, visto que elas dependem de financiamento público via Sistema Único de Saúde e que este não cobre os custos com esta forma de tratamento.

“O critério padrão para avaliações de hospitais psiquiátricos, chamado “Programa

Nacional de Avaliação dos Serviços Hospitalares - PNASH”, uma ferramenta de auditoria que pode afetar o orçamento de um hospital, classifica a instituição como “ruim ou inadequada” se ela fornece ECT, mesmo quando sob anestesia, em ambiente hospitalar e com consentimento informado. O efeito direto é a maior corte em orçamentos já reduzidos”¹¹.

Assim, os serviços de ECT remanescentes encontram-se vinculados a universidades ou disponíveis apenas nas cidades mais estruturadas. “Esta distribuição deixa o país em uma posição delicada: há apenas um serviço de ECT para 13.625.414 habitantes”¹¹. Há de se ressaltar também que as empresas que fornecem os aparelhos de ECT têm dificuldade em registrar seus produtos na ANVISA, com inúmeras exigências e lentidão no processo. Os números e dados envolvendo os tratamentos, de centros que oferecem o tratamento são incertos, pois não há dados oficiais do Ministério da Saúde.

Aprimoramentos da técnica

“Fraturas da coluna vertebral, ossos longos, e mandíbulas levaram a busca por um agente muscular paralisador que fosse transitório em seu efeito. Curare foi o primeiro agente paralítico efetivo, mas esse extrato de plantas era instável, dando proteção variável”⁸.

Dois grandes progressos foram obtidos ao longo dos anos. O primeiro envolveu o uso de relaxantes musculares junto da anestesia geral. De acordo com Rosa e Rosa⁷, a succinilcolina descoberta em 1952 mostrou-se uma alternativa ao curare, devido a ser rapidamente efetiva e de curta duração. Foi proposta primeiramente pelo psiquiatra Carl Gunnar Holmberg, e pelo anestesista Stephen Thesleffem Estocolmo, visando o bloqueio da junção neuromuscular. Essa mudança reduzia o risco de fraturas e deslocamentos, e tornava o tratamento mais confortável para os pacientes. No entanto, o paciente ter

consciência da paralisação da sua respiração fez necessária a introdução de um agente amnésico (metohexital, tiopental, propofol).

O segundo progresso envolveu a qualidade dos aparelhos, e alterações no estímulo elétrico como uso de ondas unidirecionais, posicionamento unilateral dos eletrodos, uso do pulso breve. Outra forma de trazer conforto aos pacientes foi a produção de protetores bucais personalizados (como para pacientes com dentes faltantes ou em uso de dentaduras).

Também segundo Rosa e Rosa⁷, como refinamento da técnica, redução dos efeitos colaterais (principalmente cognitivos), e após recomendações formais de associações como a American Psychiatric Association (APA)¹⁴ e o Comitê Especial em ECT de Londres (Royal College of Psychiatrists Special Committee on ECT)¹⁵ houve um retorno do interesse pela ECT, e uma expansão dos serviços que disponibilizam o tratamento^{6, 14-15}.

Mecanismos de ação

“Não há uma teoria definitiva a respeito dos mecanismos de ação que tornam a ECT eficaz, embora mais de 100 teorias tenham sido propostas durante os 70 anos nos quais esse tratamento tem sido disponibilizado”². Na atualidade, três mecanismos são mais aceitos: modulação das monoaminas, fatores anticonvulsivantes e mudança em fatores neurotróficos².

“Uma das possíveis ações da ECT é a elevação dos níveis de monoaminas (adrenalina, noradrenalina, serotonina e dopamina) com a conseqüente ação antidepressiva. Os aumentos dos níveis de dopamina com a ECT podem explicar a melhoria dos sintomas parkinsonianos”¹⁶.

Também há um aumento na corrente sanguínea de alguns hormônios, como ocitocina, vasopressina, prolactina, TSH e glicocorticoides. Contudo, ainda não foi determinado

se essas elevações neuroendócrinas teriam relevância terapêutica.

Segundo Payne, a hipótese anticonvulsivante propõe que as convulsões levam a uma supressão funcional da atividade bioelétrica, o que é associado a eficácia e aos resultados clínicos. Esse efeito anticonvulsivante é melhor observado no tratamento de transtornos convulsivos intratáveis e do estado epiléptico. Esses efeitos durante várias sessões acarretam um aumento progressivo do limiar convulsivante (o que é associado a uma resposta clínica do quadro), uma redução progressiva na duração das crises, aumento dos neurotransmissores inibitórios e redução dos excitatórios. Nos exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET), observa-se aumento do fluxo sanguíneo cerebral e da taxa metabólica cerebral durante a convulsão provocada pela ECT. Isso se inverte na fase pós-ictal, onde há supressão funcional com redução do fluxo e do metabolismo cerebral.

“O grau de supressão pós-ictal, ou diminuição na amplitude do eletroencefalograma (EEG), bem como o desenvolvimento de frequências de ondas lentas (delta) pelo córtex pré-frontal durante e após o curso de ECT, ambos sugerem reduções na atividade neural e estavam associados com melhoras clínicas independente dos aspectos técnicos específicos do tratamento, incluiu-se posicionamento do eletrodo e intensidade do estímulo”².

Ainda de acordo com Payne², há uma teoria que aponta redução do volume hipocampal em pessoas com transtorno de humor (principalmente de pressão unipolar grave). A ECT poderia promover neurogênese, com proliferação de células no giro dentado do hipocampo. Ainda tendo em vista essa região anatômica e sabendo-se que pacientes com quadros graves e recorrentes geralmente apresentam desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com aumento dos níveis

de glicocorticoides (que em estudos animais evidenciou uma redução da neurogênese no giro dentado), a ECT poderia atenuar o efeito nocivo do cortisol sobre essas células hipocâmpais. O mecanismo envolveria, também, um *upregulation* do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) nessa área.

Indicações

“Até a década de 1970, a ECT tinha suas indicações clínicas pouco definidas e era indicada primariamente para transtornos depressivos”⁶. Segundo Payne², aproximadamente 80% dos pacientes submetidos a ECT possuíam o diagnóstico de transtorno depressivo maior. A ECT continua a ser utilizada, ainda que menos frequentemente, para tratar pacientes esquizofrênicos (condição pela qual foi originalmente usada), paciente sem catatonia ou mania aguda. Também é utilizada para pacientes refratários a outras formas de tratamento, como pessoas acometidas por doença de Parkinson refratária (especialmente aqueles com síndrome “on-off”), síndrome neuroléptica maligna, transtornos convulsivos intratáveis/estados epilépticos.

Considerar a ECT como tratamento de primeira linha quando: o paciente requer uma resposta rápida e efetiva (situações de maior gravidade como risco suicida elevado, desnutrição, ou risco de vida por outras causas); quando oferecer menor risco do que o tratamento medicamentoso (pacientes intolerantes, gestantes e idosos); quando há uma história clara de resistência ou refratariedade a medicamentos; histórico favorável prévio de resposta a ECT, e se for da preferência e escolha do paciente.

Administração

“O tratamento com ECT é geralmente fornecido 2 a 3 vezes por semana. Pacientes com depressão comumente requerem um curso de 6 a 12 tratamentos. Pacientes esquizofrênicos podem requerer um número maior”¹⁴.

Segundo Gomes¹⁷, um curso de tratamento geralmente leva de três a quatro semanas, com o paciente comumente internado. A internação é optada quando a condição psiquiátrica requer um ambiente controlado, seguro, como nos casos de pacientes com risco suicida. ECT externa é opção para pacientes com problemas cardiovasculares e quando se visa redução de custos¹⁷.

Direcionamentos futuros

Importantes questões necessitam ser estudadas, como: “a eficácia da ECT sobre antidepressivos; a eficácia a longo termo, morbidade e mortalidade; a eficácia em subgrupos; segurança em idosos; e o custo-benefício”¹⁸. Além disso, “pesquisas estão em progresso para determinar o estímulo elétrico terapêutico otimizado para cada paciente para atingir uma resposta terapêutica, mas, ainda evitando efeitos colaterais cognitivos”¹⁸⁻¹⁹.

Outra frente promissora é a que diz respeito à monitorização concomitante por eletroencefalograma durante a ECT, que poderia ajudar a prever o nível terapêutico de cada tratamento, encontrar a intensidade mínima de estímulo elétrico necessária, e atuar sobre o aumento do limiar convulsivo que acontece em alguns pacientes. Há, ainda, estudos envolvendo “um grande número de potenciais agentes farmacológicos anti-amnésicos que podem ser úteis e fornecidos juntamente à ECT em humanos, como antagonistas opióides, vasopressina, hormônio adrenocorticotrófico e agentes colinérgicos”²⁰.

Outra técnica em desenvolvimento e já disponível seria a convulsoterapia magnética que utiliza a estimulação magnética transcraniana de repetição para induzir a convulsão.

OBJETIVOS

Avaliar a representação do tratamento através da ECT pela indústria de filmes e séries brasileira e internacional, no intervalo

da década de quarenta aos dias atuais e a evolução das técnicas e indicação da ECT desde a sua invenção.

MÉTODOS

Foram utilizadas diversas formas de buscas para se identificar filmes e séries que abordassem a ECT em seu produto audiovisual. Um pequeno texto explicando o objetivo da pesquisa foi postado e numa comunidade on-line de médicos do Facebook, solicitando indicações que envolvessem o tema pesquisado; indicações de amigos e conhecidos que são entusiastas da área e uma busca mais ampla na internet em sites especializados em cinema (como o *The Internet Movie Database- IMDB*). Também foram realizadas buscas na plataforma Pubmed utilizando as palavras-chave *ECT and movies*, *ECT and cinema*, *electroconvulsive therapy and history*, *depiction of electroconvulsivetherapy* (com termos relacionados como *shocktherapy*, *films*, *hollywood*).

Além disso, serviu de fonte e pontapé inicial os livros “Fundamentos da ECT, de Moacyr Alexandro Rosa e Marina Odebrecht Rosa”, e “Cinema e loucura, de J. Landeira-Fernandez e Elie Cheniaux”.

Foram assistidos seis filmes (cinco longas e um curta) e três episódios de séries. Cada filme ou episódio foi assistido ao menos duas vezes: a primeira de forma ininterrupta para ciência da narrativa como um todo, e a subsequente de forma mais focada na avaliação da realização da ECT, indicação, posicionamento dos eletrodos, uso de anestésicos, protetor bucal, força bruta de contenção, objetivos dos profissionais de saúde, qualidade da crise convulsiva, trilha sonora, e ambientação.

Para determinar quais filmes ou séries a serem assistidos priorizou-se abranger gêneros diversos (drama, animação, história biográfica, filme infantil, curta-metragem, série médica) e que abarcassem períodos distintos da linha do

tempo pesquisada. Também foi determinante a disponibilidade e acessibilidade ao material.

RESULTADOS

Far-se-á uma breve descrição em ordem cronológica do “plot” dos filmes e séries assistidos, e a análise da maneira com que a ECT foi retratada.

The Snake Pit, 1948

Primeira representação cinematográfica da eletroconvulsoterapia foi baseada no livro autobiográfico de Mary Jane Ward e acompanha a história de recuperação de Virginia Stuart Cunningham que, pouco após seu casamento, tem um colapso nervoso (desorientação temporoespacial, sintomas amnésicos e psicóticos) e passa grande parte do filme internada no Juniper Hill State Hospital, sob cuidados do Dr. Mark Kik. Um curso breve de ECTs é realizado após termo de consentimento assinado pelo esposo e, após quatro sessões, a paciente evolui conforme anotações médicas em prontuário com “ligeira melhora notada. Paciente mais alerta, mas ainda confusa quanto às circunstâncias. “Antes da primeira ECT, a protagonista aparenta e diz estar com medo, com muito medo”. Ao adentrar a sala de procedimentos é revelado por um médico assistente que outras trinta e três pacientes passariam pelo tratamento naquele dia (sem contar as que vieram antes, mostrando a sobrecarga daquele hospital). Virginia acredita que será eletrocutada naquela maca. As cenas seguintes representam a ECT, que se dá com a paciente consciente. Os eletrodos estão em região bi temporais. Há o uso de solução condutora de eletricidade na pele e de protetor bucal. O aparelho de ECT é crível, e a convulsão não chega a ser mostrada, apenas a paciente inconsciente é removida para outra maca pelas enfermeiras. Não há alusões a punição, efeitos colaterais, tampouco os profissionais envolvidos mostram sadismo

na condução do tratamento (ainda que exista a figura de uma enfermeira rígida). A trilha sonora durante as sessões, no entanto, traz uma carga excessivamente dramática.

O “tratamento de choque” como é chamado no filme é usado como facilitador para “ajudar a estabelecer contato mais rápido” com a paciente. Outros meios mostrados são a hidroterapia e a hipnoterapia induzida por medicação, tendo a psicoterapia como tratamento curativo final (as “causas reais da doença”, traumas infantis que serão paulatinamente trazidas à tona pelo Dr. Kik). Quanto à falta de anestesia, acredita-se que naquela época não era amplamente difundido o uso destas medicações, pois a paciente foi admitida no hospital em maio de 1947. Cabe ressaltar que o filme aborda a sobrecarga daqueles hospitais psiquiátricos, como mostrado no seguinte diálogo “número de pacientes no prédio de recepção (enfermaria de casos agudos) seis meses atrás: 537. Originalmente, foi projetada para 312 pacientes. Hoje, o número de pacientes no mesmo edifício é de 718”.

A repercussão do filme levou treze estados estadunidenses a rever suas leis relacionadas ao âmbito da saúde mental.

Shock Corridor, 1964

O filme aborda o “processo de enlouquecimento” do protagonista, o jornalista Johnny Barrett que almejando o reconhecimento do Prêmio Pulitzer interna-se em um hospital psiquiátrico para solucionar um assassinato ocorrido ali. Para isso, é orientado pelo seu editor e um psiquiatra a fingir ter desejos incestuosos por sua suposta irmã (que é na verdade a namorada do protagonista) para, assim, convencer os médicos de sua condição e necessidade de internação. Aos poucos, o jornalista vai desvendando o caso tirando pequenas informações das três testemunhas do crime (pacientes psicóticos que em “breves

momentos de lucidez” descrevem partes do assassinato). No processo, contudo, Johnny passa a acreditar que sua namorada é mesmo sua irmã, mostra-se confuso, repetitivo, agitado, até terminar em catatonia por esquizofrenia.

É mostrada uma sessão de ECT após o protagonista se envolver em uma briga generalizada e ficar com camisa de força na “solitária”. O tratamento é consentido pela sua namorada/irmã, que percebe o processo de adoecimento gradativo do personagem. O paciente recebe o estímulo sem anestesia, acordado, com eletrodos em região bitemporal, e com protetor bucal. Não é mostrado o aparelho de ECT, apenas escuta-se o clique de ser iniciado, acompanhado por uma trilha sonora dramática. A convulsão tônico-clônica é sobreposta por memórias da namorada dançando, e de situações vividas desde a internação. Como resultado, a princípio, o paciente passa a apresentar dificuldade em iniciar a fala, progredindo para catatonia ao fim do filme. A ECT também é tida como forma de punição (a exemplo dos diálogos “acha que outro choque poderia ajudar?”, “aprendi a lição, acredite” e “chega de tumultos raciais no corredor, não é?”). Por fim, revela-se que o paciente assassinado descobriu que o enfermeiro abusava das pacientes da ala feminina, e isso motivou o crime.

One Flew over the Cuckoo’s Nest, 1975

Um dos filmes de maior impacto cultural associado a internações psiquiátricas e uso de ECT, também foi ponto de virada para a opinião pública quanto a esse tratamento. É uma adaptação do livro de mesmo nome de Ken Kesey, que foi baseado nas experiências do autor ao trabalhar no Veterans Administration Hospital, na Califórnia. O filme acompanha Randle Patrick McMurphy, detento transferido de uma prisão rural para passar por avaliação psiquiátrica a fim de determinar se tem algum transtorno mental. McMurphy já havia

sido preso outras cinco vezes por agressão, e atualmente por estupro de uma adolescente de 15 anos. Com o desenvolvimento do filme, desenrola-se um embate entre o protagonista e a enfermeira Mildred Ratched, vista como rígida, insensível, apegada à ordem e aos cronogramas que regem a rotina da enfermaria.

A cena de eletroconvulsoterapia ocorre como forma de punição pelo motim liderado pelo protagonista contra a enfermeira Ratched. É realizada sem o consentimento do paciente ou algum familiar. McMurphy sequer é esclarecido do que irá acontecer, sendo dito apenas “isso não doerá e acabará em um instante”. Contido por quatro técnicos, sem anestesia ou oxigenação, é aplicado em região bitemporal com solução de condutividade o impulso pelos eletrodos. O aparelho de ECT é crível, e a crise tônico-clônica generalizada é mostrada, com foco principal no rosto do ator, com duração aproximada de 27 segundos. Não é mostrado resposta terapêutica ou efeitos colaterais (o paciente chega a dizer que está melhor), ainda que o protagonista finja apresentação “zombie-like” para assustar os outros pacientes. Ao fim do filme, porém, após organizar uma festa de Natal na enfermaria, onde os pacientes se embriagam, e um deles se suicida devido à pressão psicológica feita por Mildred Ratched, McMurphy ataca a enfermeira e é levado para outra ala do hospital. Quando retorna está completamente mudado, possivelmente submetido a lobotomia (visto as suturas em região de frente). O protagonista, então, é morto em ato de empatia por um dos pacientes com quem prometeu deixar o hospital e que acaba fugindo sozinho.

Cabe salientar que o filme alcançou grande repercussão com o público e com a crítica, recebendo diversos prêmios (inclusive 5 estatuetas do Oscar). Alguns figurantes mostrados no filme eram pacientes psiquiátricos reais, internados no Oregon

State Mental Hospital, que serviu de locação para algumas cenas.

Return to Oz, 1985

Filme voltado para o público infantil que aborda a situação da personagem Dorothy após retornar de Oz. É revelado que a garota passa a sofrer de insônia, “sonhos e ilusões” e ao relatar as fabulosas histórias vividas naquele mundo é tida pelos tios e pelo médico que a avalia como delirante. Suspeitando-se tratar de uma psicose infantil é indicada a ela a terapia de choque. Há uma explicação por parte do Dr. JB Worley, encantado pelas possibilidades advindas da descoberta da eletricidade (como nos diálogos “o cérebro produz correntes elétricas inúteis em excesso” e “agora temos os meios para controlar essas correntes em excesso”). Cabe enfatizar que o filme se passa em 1899, décadas antes da invenção da eletroconvulsoterapia. Dorothy chega a ser levada para a sala de procedimentos, passa por corredores mal iluminados e sujos, e permanece contida à maca por tiras de couro contra a sua vontade.

Entende-se que sua tia autorizou o tratamento, que no momento da passagem da corrente elétrica é interrompido por uma tempestade, com queda da energia, e posterior fuga da protagonista após ser deixada sozinha e no escuro contida à maca. Antes disso, são colocados nas orelhas da menina eletrodos em formato de headphones, que emitem o clássico ruído de eletricidade, acompanhado por uma trilha sonora pesada. Não há menção de controle dos sinais vitais, uso de anestésicos ou protetor bucal, o que poderia ser justificado pela época em que se passa o filme. O aparelho de eletroconvulsoterapia lembra visualmente o rosto de um robô, que em Oz torna-se amigo e protetor de Dorothy. Pode-se identificar que os vilões do filme, o Rei Nome, a Princesa Mombi, e um dos Wheeler são representações, respectivamente, do médico, da enfermeira,

e do assistente, e são vividos pelos mesmos atores. Também há um final trágico para esses personagens, que são punidos tanto em Oz quanto fora dele, tendo a morte do médico sido anunciada no final da seguinte forma “a clínica foi atingida por um raio e queimou completamente, todos foram salvos exceto o Dr. Worley, que entrou para salvar suas máquinas”, alusão à máquina de eletrochoque.

Bicho de Sete Cabeças, 2001

Filme nacional baseado no livro autobiográfico “Canto dos Malditos” de Austregésilo Carrano, que conta a história de Wilson de Souza Neto, internado ainda na adolescência pela família após seu pai encontrar um cigarro de cannabis na jaqueta do filho. Motivam ainda a internação, conflitos com o pai e comportamentos não aceitos pela família (andar de skate, ser preso pela polícia pichando muros). O filme traz uma crítica contundente ao modelo manicomial de hospitais, mostrando as condições precárias em que os pacientes viviam (de higiene, alimentação, vestimenta, lotação). Além de uma crítica aos profissionais da saúde envolvidos, como o Dr. Cintra Altair, médico responsável pelo hospital, que medica o protagonista sem antes realizar avaliações psiquiátricas adequadas, seja na admissão ou posteriormente durante a internação. O psiquiatra também é mostrado ao telefone dizendo: “A gente chega a uns quinhentos (pacientes) se o problema for esse, a gente vai embaixo de qualquer viaduto aí e consegue um monte de internação. A gente não pode é perder esse repasse do governo”.

Cenas de agressão física por parte da equipe de enfermagem também são exibidas (um paciente agredido evolui com traumatismo crânioencefálico), bem como punições através de medicações injetáveis, ou encarcerando o protagonista em um quarto pequeno e escuro, sem cama ou acesso ao banheiro onde o paciente permanece por três

dias e, em um segundo momento, atea fogo no papelão que lhe serve de cama para conseguir sair de lá. Questiona-se, ainda, as indicações e tempo de internação, efeitos colaterais dos medicamentos (principalmente ganho de peso e impregnação), e manipulação dos familiares pela equipe para desacreditar os pacientes.

Quanto à cena de ECT, essa ocorre de maneira punitiva após uma tentativa de fuga de Neto. Não há o uso de sedação ou relaxante muscular, ocorrendo com o paciente acordado, nitidamente temeroso e angustiado, contido devido à sua recusa. Quanto à técnica, não há oxigenação, apenas uso de solução para condutividade elétrica e protetor bucal. O estímulo ocorre por eletrodos em região bitemporal, e a máquina é crível. A crise convulsiva é tônico-clônica generalizada, e acompanhada por música dramática. Como efeito colateral direto, o protagonista é visto ajoelhado ao chão do pátio, escorado em um muro vomitando e, após, com apresentação “zombie-like”. A longo prazo, após ser retirado do hospital, evolui com isolamento, choro fácil, apatia, lentificação psicomotora e um episódio de frangofilia que o leva a segunda internação.

The Simpsons, 2005, décima sexta temporada, episódio 16 (Don't fear the roofer).

O episódio gira em torno da sensação de abandono vivida por Homer Simpson, após ser cobrado pela família por um vazamento no telhado que inunda a casa, e não encontra consolo com seus amigos de bar. Homer então, faz amizade com o empreiteiro Ray Magini que promete ajudá-lo a consertar seu telhado. Ray, no entanto, não é visto por nenhum outro personagem do seriado, que passam a acreditar que Homer está em psicose, delirando e tendo alucinações. O protagonista é internado, e passa por diversas sessões de ECT ao longo de seis semanas, sessões essas que acontecem mesmo fora da sala de ECT (sentado na cadeira

no consultório do médico, por exemplo, durante a avaliação). Por ser uma série de humor, surgem situações inesperadas, como o filho Bart Simpson solicitar que o pai leve sua falecida tartaruga para o procedimento, visando trazê-la à vida novamente, ou uma piada envolvendo o médico Dr. Julius Hibbert e a esposa Marge Simpson quanto aos termos eletrochoque e eletroconvulsoterapia.

Quanto à cena de ECT, fica implícito que Homer consentiu com o tratamento, ainda que esteja contido por tiras de couro em punhos, tornozelos e tórax, em uma sala que lembra a de um centro cirúrgico. O aparelho de ECT é mostrado, e os eletrodos em formato de headphones são postos em região bitemporal, enquanto o protetor bucal é engolido por Homer (devido ao sabor de borracha e vaselina). Não há menção à oxigenação ou anestesia, e a crise convulsiva é acompanhada pelo clássico som de corrente elétrica em curto, com o paciente mostrando-se inteiramente eletrificado, com espículas cobrindo todo o corpo e fumaça elevando-se pelo ar. Ao fim do tratamento, Homer tem uma aparência “zombie-like” e revela-se que o novo amigo de fato existe, pondo em xeque a necessidade do tratamento aplicado, como diz Homer em “passei por muita dor e sofrimento graças a esse mal-entendido”. O episódio termina com o médico sendo obrigado a consertar o telhado de Homer como compensação pelo erro de diagnóstico.

House, M.D., 2007, terceira temporada, episódio 11 (Words and Deeds)

Episódio de série médica de grande repercussão aborda o caso clínico do jovem bombeiro Derek Hoyt, que foi vítima de queimaduras em 54% do corpo no passado, e passa a apresentar episódios de desorientação, oscilações de temperatura, visão azulada, falsas memórias, agitação psicomotora e alterações sugestivas de seguidos infartos do miocárdio. Algumas hipóteses são aventadas para justifi-

car a sintomatologia como infecção hospitalar por MRSA, andropausa, uso de Viagra, analgésicos e substâncias psicoativas, meningite, *broken-heart syndrome*, entre outras. Durante a progressão da história, associam os sintomas do paciente à presença de Amy, colega de profissão por quem o bombeiro é apaixonado, e aparecem falsas memórias de que ela estaria envolvida com seu irmão. Após tentativas frustradas de diagnóstico e tratamento, e com a evolução desfavorável do paciente, opta-se pela ECT como objetivo de apagar as memórias de Derek que envolvam seus sentimentos pela colega, deixando claro que também seriam prejudicadas memórias prévias, biográficas e até aquelas relacionadas às habilidades de ser bombeiro.

São utilizadas expressões como “torrar o cérebro dele”, “não estamos em 1940, podemos usar antidepressivos”, “você ainda saberá fazer o básico: andar, falar, amarrar seus sapatos”. A cena de ECT ocorre em ambiente hospitalar adequado, com monitorização eletroencefalográfica e dos sinais vitais, com anestesia, oxigenação, protetor bucal, e aparelho crível. O estímulo é aplicado por eletrodos em região bitemporal, com imagens da energia partindo da máquina, atravessando o fio e atingindo os neurônios, não havendo imagens da crise convulsiva. Quatro ou cinco sessões são realizadas, e os efeitos colaterais em memória são apresentados, como o paciente não recordando a cidade onde se encontra, e não reconhecendo seu irmão e sua colega de trabalho. Ao fim do episódio, contudo, descobre-se a verdadeira causa clínica, um meningioma vertebral. Os médicos da equipe do protagonista Dr. Gregory House chegam a aventar uma avaliação psiquiátrica antes de instituírem a ECT, o que não ocorre.

“Solace”, 2009

Curta-metragem sobre Gunther, um adolescente de treze anos com transtorno

de conduta que, após empurrar um colega da escada na escola, e apresentar comportamentos antissociais em casa, intimidando sua mãe com uma faca, é internado. No hospital, é mostrada uma relação conflituosa entre o médico Dr. Marrow, que indica a ECT, e a enfermeira Reynolds, que questiona o diagnóstico, a necessidade de contenção e realização do tratamento, por não acreditar que aquele jovem poderia agir como relatado. É dito que foram tentadas outras formas de tratamento para o paciente, com pouca resposta, e a mãe consentiu com a ECT.

A cena de ECT ocorre em sala própria, aplicada por dois médicos e uma enfermeira, com monitorização de sinais vitais e, aparente eletroencefalografia. O estímulo é aplicado por eletrodos em região bitemporal, com protetor bucal e oxigenação após. Não fica claro se houve anestesia, e a crise convulsiva é extremamente curta. Também há uma cena durante um pesadelo do Dr. Marrow em que o adolescente aplica nele uma eletroconvulsoterapia, com o médico gritando por socorro. Ao fim do curta-metragem, a enfermeira compadecida do jovem paciente que nitidamente a manipula, o libera da contenção física e, após um apagão no hospital, o médico é encontrado morto dentro de uma banheira. A causa da morte é uma eletrocussão, mostrando um rádio caído na banheira onde o médico se banhava.

Homeland, 2012, primeira temporada, episódio 12 (Marine one)

Episódio final da temporada aborda uma descompensação da protagonista Carrie Mathison, que possui diagnóstico prévio de transtorno bipolar. Conspiração terrorista envolvendo a Al-Qaeda, pressões no trabalho de agente da CIA, e o relacionamento com o coprotagonista são mostrados como possíveis desencadeadores do episódio de aceleração que, após introdução de lítio, evolui para um quadro de humor deprimido, desenergia,

isolamento, labilidade emocional, redução do apetite e ingestão alimentar. Durante o episódio mostra-se disfórica, tem atos impulsivos, precisa ser contida por policiais e algemada. Ao sair da delegacia, Carrie solicita que seja levada ao hospital e, no dia seguinte, durante a preparação pré-ECT, é visitada por seu superior que tenta dissuadi-la da decisão pessoal de iniciar o tratamento, se referindo à ECT como “barbárie”. Seguem trechos livremente traduzidos do diálogo entre os personagens que são dignos de nota:

“Carrie: Foi minha decisão, eu autorizei.

Saul: Sua decisão? Fazer tratamento de choque?

Carrie: Não é Um Estranho no Ninho, Saul. Eles usam pulsos ultra breves agora, e é chamado eletroconvulsoterapia.

Saul: Eu não ligo para como é chamado. Eles continuam afixando eletrodos no seu couro cabeludo, não continuam? Levam você a convulsionar?

(..)

Saul: Carrie, por favor. Há alternativas a isso. Você não tem que deixar que eles ferrem com seu cérebro.

(..)

Saul: E quanto aos efeitos colaterais? Perda de memória...

Carrie: Bom, é somente por um curto período. Normalmente é temporário. Muito do que aconteceu recentemente eu gostaria de esquecer de qualquer forma.”

A cena final do episódio mostra a realização do procedimento em uma sala devidamente equipada, com monitorização de eletroencefalograma, pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio. Os profissionais de saúde trajam vestimentas hospitalares comuns, são atenciosos no lidar com a paciente, mostra-se a injeção

de anestésico, e o uso de protetor bucal. Os eletrodos estão em posição bitemporal, o aparelho de ECT mostrado condiz com os disponíveis no mercado, e a crise tônico-clônica muito se assemelha à observada em pacientes após o estímulo elétrico. Todo o procedimento é verossímil e de acordo com as inúmeras sessões de eletroconvulsoterapia às quais o autor presenciou em sua formação como residente de psiquiatria.

Modern Love, 2019, primeira temporada, episódio 3 (Take me as I am, whoever I am)

Episódio da série antológica aborda um início de relacionamento de Lexi Donohoe, sob a ótica de alguém que vive com o transtorno bipolar desde a adolescência, e tem receio de partilhar com outras pessoas as suas oscilações de humor.

A trama se inicia com a protagonista em um aparente episódio hipomaníaco, com excesso de energia e sensação de bem-estar, diminuição da necessidade de sono, aumento da produtividade, uso de roupas exuberantes, certa expansividade e desinibição. A personagem evolui para o polo depressivo no decorrer do episódio, e em uma sequência de cenas que abordam as oscilações da sua apresentação desde o início do transtorno, bem como as tentativas terapêuticas, é mostrado de forma rápida e descompromissada o que seria uma sessão de ECT. A cena tem uma duração aproximada de vinte segundos, e se dá em um espaço escuro e vazio por onde a atriz circula, deita-se sobre uma maca sob o foco de luz, e tem os eletrodos posicionados na região bitemporal por uma inexpressiva profissional de saúde. Escuta-se o ruído clássico de corrente elétrica, as mãos da personagem contraem-se e, no instante seguinte, ela está se levantando da maca e retirando o protetor bucal. Convém salientar que a ECT consta na narração como apenas mais uma

forma de tratamento, como transcrito: “ao longo de todo esse tempo foram inúmeros divãs, análises, terapia de eletrochoque, terapia cognitivo comportamental, terapia medicamentosa, entre outros nomes”.

DISCUSSÃO

A primeira aparição da ECT no cinema foi no filme *The Snake Pit*, de 1948, que serviu de inspiração para muitos filmes após, por exemplo, ao mostrar a protagonista saindo da sala de tratamento inconsciente sobre a maca. A segunda representação aconteceu em 1956, no filme *Fear Strikes Out*, que conta a história real de um jogador de baseball que evolui para catatonia. Esses primeiros filmes traziam os psiquiatras como figuras salvadoras, e a eletroconvulsoterapia como ferramenta catalisadora para fazer contato com o inconsciente dos pacientes, trazer seus traumas, conflitos edípicos à tona, para serem trabalhados de forma psicoterapêutica. As raízes dos transtornos que afligem os protagonistas se encontram no passado, nas relações familiares. É exibido em tela personagens em melhora, que recebem alta, com desfechos positivos. O momento também coincide com a aceitação da psicanálise tanto por psiquiatras quanto pelo público.

“Esses filmes foram feitos no início do período que tem sido descrito como “a era de ouro” da psiquiatria nos filmes”²¹. Nos anos 40 e 50, a mídia recebia de forma entusiasmada as novas possibilidades de tratamento de pacientes gravemente enfermos, tidos como incuráveis. Há uma comparação entre presente e passado, com exaltação das novas descobertas, das “intervenções psiquiátricas”. Até os efeitos colaterais (mesmo os mais graves, como fraturas ósseas) eram melhor tolerados, visto que os índices de melhora eram bem acima daqueles dos tratamentos até então ofertados.

Durante a década de 50, conforme Hirshbein²², a ECT estava bem estabelecida, no entanto, iniciou-se um movimento que questionava as relações de poder entre quem aplicava a ECT e quem recebia o tratamento. Comentários indagavam se não seria esse tratamento um atalho para a melhora (focado apenas no fator biológico, químico), podendo interferir na habilidade dos psiquiatras de entender a fundo seus pacientes, deixando de lado a complexidade psicológica de cada um. Já nos anos 1960, com o surgimento de novos medicamentos psiquiátricos, a ECT pouco apareceu na mídia, passando a ser vista como menos acurada e inovadora.

Segundo McDonald²¹, a partir do filme *Shock Corridor*, de 1963, há um início de virada na forma com que Hollywood retrata a psiquiatria e a ECT. O protagonista padece devido ao meio, por estar internado ao longo de semanas em um ambiente como a ala psiquiátrica, e não devido a conflitos psíquicos cabíveis de análise. Os psiquiatras manipulam e são manipulados, e consolida-se um membro da equipe (no caso o enfermeiro) como antagonista, capaz de assediar e matar. Também ocorre o uso da ECT para controle disciplinar, e efeitos positivos e terapêuticos não são mencionados. O hospital psiquiátrico é tido como depósito de pessoas socialmente não aceitas e desacreditadas em sua condição, e a “loucura torna-se contagiosa”.

Chega-se, então, aos anos 70 e ao início do movimento antipsiquiatria iniciado na Itália por Basaglia que, de acordo com Sienaert²³, levou ao fechamento de instituições psiquiátricas clássicas e à Corte alguns psiquiatras que realizavam ECT em seus pacientes. Nos filmes, a representação que se consolidaria na memória do público seria a de *One Flew Over the Cuckoo’s Nest* (1975), que traz o questionamento se a pessoa não-doente poderia ser distinguida daquela doente dentro dos hospitais psiquiátricos. Esse filme

também apresenta a ECT como uma forma barbárica e injustificável de controle social. Também em 1975, estreou o filme *Anna, Child of the Daffodils*, cujas cenas de ECT foram utilizadas em campanhas na Holanda para banir a eletroconvulsoterapia dos tratamentos em psiquiatria. “Outros exemplos produzidos durante essa era antipsiquiátrica foram *Ciao! Manhattan* (1972), *Caged Heat* (1974) e *The Fifth Floor* (1978)”²⁴.

Cabe ressaltar como contexto histórico, conforme relata Hirshbein²⁵ que em 1972 o senador Thomas Eagleton foi selecionado pelo candidato democrático George McGovern para concorrer à eleição como seu vice-presidente. Dias após sua nomeação, porém, foi revelado que Eagleton havia sido institucionalizado e recebido ECT na década de 60. Esse fato levou à retirada de candidatura do senador e reacendeu o interesse da mídia na eletroconvulsoterapia, e na dinâmica de poder entre a psiquiatria e a sociedade. Também nessa década, movimentos passaram a contestar as estruturas autoritárias da sociedade, com protestos contra a Guerra do Vietnã. Iniciava-se um “declínio gradativo dos cuidados em instituições”. A imagem popular da psiquiatria mostrada nos filmes era a de um agente de controle social, uma protetora do “status quo”, e uma arma contra a liberdade individual”²¹.

Alguns filmes da década de 80 merecem menção, entre eles a cinebiografia *Frances* (1980), da atriz hollywoodiana Frances Farmer, que terminou lobotomizada, mostrando a psiquiatria conspirando junto da sociedade para refrear uma mulher de espírito livre, politizada, de opiniões feministas. Em *Death Wish II* (1981), um filme de vingança, é mostrada a primeira morte pela ECT, utilizada para matar o vilão. Já em *Return to Oz* (1985), continuação não oficial de *The Wizard of Oz*, temos uma clara metáfora antipsiquiátrica. “Esse filme anunciou uma tendência

cinematográfica que recorreria repetidamente nos anos futuros, à afirmação de que aqueles diagnosticados com transtornos mentais eram na verdade apenas almas sensíveis em contato com uma realidade diferente e muitas vezes mais assustadora”²¹.

Estudos médicos datados dessa década tentavam defender a legitimidade da ECT, com menções principalmente para pacientes depressivos que não haviam respondido às medicações. No entanto, segundo relata Hirshbein²⁵, ainda que a técnica tivesse evoluído, sido refinada, muitos médicos não haviam se atualizado ou atualizado seus equipamentos, usando procedimentos antiquados e questionáveis. Acontece, também, uma autocrítica pelos profissionais de que no passado a ECT foi utilizada em excesso, e indicada incorretamente para diversos transtornos mentais.

Os filmes da década de 90 pouco inovaram, reeditando temas e representações de filmes prévios, como *Chattahoochee* de 1990, outra variação de *One Flew Over the Cuckoo's Nest*. Vale ressaltar também que dos nove filmes realizados nessa década e que mencionaram ou mostraram o tratamento, quatro eram do gênero comédia, a exemplo dos filmes *Hot Shots* (1991), *Beverly Hillbillies* (1993), *Hudsucker Proxy* (1994).

Em um contexto midiático mais amplo, a partir dos anos 90, uma nova forma de abordagem da ECT foi entregue às massas: a perspectiva dos pacientes que haviam sido tratados com ela. Livros, artigos, entrevistas relataram o tratamento como necessário, corriqueiro, sem dramatizações excessivas do procedimento ou dos profissionais envolvidos. O foco passa, assim, para a necessidade de informar corretamente os pacientes e familiares a respeito das indicações, riscos envolvidos, potenciais efeitos colaterais e opções terapêuticas.

CONCLUSÃO

A eletroconvulsoterapia é, acreditam os estudiosos, o tratamento mais polêmico que ainda está em uso na medicina. Parte da polêmica tem origem na ignorância e no mau uso que sofreu ao longo da história. Percebe-se que a forma como a eletroconvulsoterapia tem sido mostrada ao longo das décadas desde a sua criação está interligada não somente com a evolução de seus métodos, sua segurança, e comprovação científica, mas com a forma como culturalmente tem sido vista, aceita e representada nas mais diversas mídias. Envolve contestações quanto ao poder exercido por psiquiatras sobre seus pacientes (como repressão, controle, busca por efeitos colaterais), bem como sobre a sociedade ao classificar comportamentos tidos como normais e aceitáveis, daqueles que poderiam ser patologizados, encaixados em inúmeros transtornos e tratamentos. Exibe relação, ainda, com movimentos antipsiquiátricos que nem sempre estão presentes de forma estruturada em todos os países (a exemplo da Índia) e que, movidos por questões mais ideológicas do que científicas, podem corroborar com uma visão distorcida desta modalidade de tratamento tão eficaz.

Avaliou-se, também, ao longo dos filmes e séries, que poucos foram os que se ativeram às técnicas, procedimentos pré-eletroconvulsoterapia, ao preenchimento de um termo de consentimento, a elucidação de dúvidas ao paciente e familiares, ou se adequaram aos transtornos mentais mais indicados (de humor), ou mostraram resposta positiva ao tratamento. Tem-se, assim, também no audiovisual uma barreira a ser quebrada. Uma abordagem retrógrada, presa a clichês de época, que corroboram com a visão leiga de um tratamento bárbaro, punitivo.

As relações construídas entre médicos, enfermeiros e demais profissionais de saúde com os pacientes geralmente é problemática.

Mostram o uso do poder para controlar, punir, coagir seus pacientes, quando não sugerem relações afetuosas que extrapolam o aceitável. A imagem do médico psiquiatra tende à estigmatização, são intelectuais com seus cachimbos e poltronas, a analisar tudo e a todos a qualquer momento. Os hospitais e enfermarias psiquiátricos também lembram os grandes manicômios, com corredores estreitos, paredes sujas, iluminações insuficientes, salões onde os pacientes ficam caminhando sem rumo, dançam, cantam, gritam, brigam entre si, não havendo uma razão terapêutica para estarem ali, além do confinamento crônico.

Tendo em vista o apresentado, pode-se questionar o porquê da manutenção dessa estética. Seriam os diretores, roteiristas, produtores ignorantes quanto às novas formas de realização da eletroconvulsoterapia, com anestésicos em ambiente controlado, pulsos ultra-breves, investigação de comorbidades, redução de riscos e explanação quanto aos efeitos colaterais? Ou estariam somente interessados no impacto visual ocasionado por uma cena assim, através de uma glamourização distorcida? Seria funcional e justificável a muitos dos roteiros manter a eletroconvulsoterapia como ela realmente é, e não somente como um recurso narrativo? Há também as opiniões pessoais dos realizadores, seu posicionamento quanto à psiquiatria e o procedimento que acabam mesclados à obra. E, finalmente, caberia a um filme a função de informar, apresentar de forma tecnicamente acurada um tratamento distante a muitos? Dispender tempo de tela nessas explicações? Profissionais de saúde poderiam se ater aos pormenores destas cenas, mas e o público geral ao qual o filme se destina, estariam igualmente interessados? Haveria o mesmo impacto dramático se mostrassem o corriqueiro de um serviço de psiquiatria?

Não se pode esquecer, no entanto, que a mídia de massas, incluindo os filmes e séries,

são uma grande fonte de informações sobre a eletroconvulsoterapia. E que, muitas vezes, o público casual acaba por não saber discernir a representação fílmica da realidade clínica.

E por abranger pessoas de todo o mundo, têm essas mídias responsabilidades sobre o conteúdo e ideias vendidas ao público.

REFERÊNCIAS

1. McDonald A, Walter G. The portrayal of ECT in American movies. *J ECT*. 2001;17(4):264-74.
2. Payne NA, Prudic J. Electroconvulsive therapy Part I: a perspective on the evolution and current practice of ECT. *J Psychiatr Pract*. 2009;15(5):346-68.
3. Wagner-Jauregg J. The treatment of general paresis by inoculation of malaria. *J Nerv Ment Dis*. 1922;55:369-75.
4. Klaesi J. Über die therapeutische Anwendung der "Dauernarkose" mittels Smnifen bei Schizophrenen. *Z Ges Neurol Psychiatr*. 1992;74:557.
5. Sakel M. Neue Behandlung der Morphinsucht. (Eine insulinkur beseitigt die Abstinenzerscheinungen durch Ausgleich des während der entziehung gestörten Gleichgewichtes im vegetativen Nervensystem) (in German). *Zchr Neurol Psychiatr*. 1933;143:506-34.
6. Rosa MA, Rosa MO, (Org.). Fundamentos da eletroconvulsoterapia. Porto Alegre: Artmed; 2015.
7. Rosa MA, Rosa MO, Belegard IM, Bueno CR, Fregni F. Recuperação pós-eletroconvulsoterapia: comparação entre propofol, etomidato e thiopental. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(2):149-51.
8. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord*. 2001;63(1-3):1-15.
9. Meduna LJ. Über experimentelle Campherepilepsie. *Arch Psychiat Nervenkr*. 1934;102:333-39.
10. Medina L. The convulsive treatment: a reappraisal. *J Clin Exp Psychopatol*. 1954;15:219-33.
11. Ribeiro RB, Melzer-Ribeiro DL, Rigonatti SP, Cordeiro Q. Electroconvulsive therapy in Brazil after the "psychiatric reform": a public health problem—example from a university service. *J ECT*. 2012;28(3):170-3.
12. Lima MA. Para uma política da mente: ferramentas conceituais desde o recurso à filosofia, à experiência e à vida enquanto bios. *Rev Psiq Clin*. 2010;37(2):85-88.
13. Conselho Federal de Medicina - CFM. Resolução CFM nº 1640 de 10 de julho de 2002; Revogada pela Resolução CFM nº 2057/2013. Dispõe sobre a eletroconvulsoterapia e dá outras providências [Internet]. 2002 [citado 2024 Maio 30]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2002/1640>.
14. American Psychiatric Association - APA. The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging: a task force report of the American Psychiatric Association. Washington, DC: APA; 2001.
15. Royal College of Psychiatrists, Committee on ECT. Statement on Electroconvulsive Therapy (ECT) [Internet]. 2017 [cited 2024 Maio 30]. Available from: <<https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/about-us/who-we-are/electroconvulsive-therapy--ect-ctee-statement-feb17.pdf>>.
16. Coentre R, Barrocas D, Chendo I, Abreu M, Levy P, Maltez J, Figueira ML. Electroconvulsivoterapia: mitos e evidencias. *Acta Med Port*. 2009;22(3):275-80.
17. Gomez GE. Electroconvulsive therapy: present and future. *Issues Ment Health Nurs*. 2004;25(5):473-86.

18. van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WJ, Beekman AT. The efficacy and safety of ECT in depressed older adults: a literature review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(10): 894–904.
19. Petrides G, Fink M. The “half-age” stimulation strategy for ECT dosing. *Convuls Ther*. 1996;12(3):138–46.
20. Prudic J, Sackeim HA, Spicknall K. Potential pharmacologic agents for the cognitive effects of electroconvulsive treatments. *Psychiatr Ann*. 1998;28(1):40–46.
21. McDonald A, Walter G. Hollywood and ECT. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(3):200- 6.
22. Hirshbein L. Historical essay: electroconvulsive therapy, memory, and self in America. *J Hist Neurosci*. 2012;21(2):147-69.
23. Sienaert P. What we have learned about electroconvulsive therapy and its relevance for the practising psychiatrist. *Can J Psychiatry*. 2011;56(1):5-12.
24. Sienaert P. Based on a True Story? The Portrayal of ECT in International Movies and Television Programs. *Brain Stimul*. 2016;9(6):882-91.
25. Hirshbein L, Sarvananda S. History, power, and electricity: American popular magazine accounts of electroconvulsive therapy, 1940-2005. *J Hist Behav Sci*. 2008;44(1):1-18.

Trombose do seio venoso cerebral em neonatos

Cerebral venous sinus thrombosis in newborns

Miriã Silva Mota, Illean Yamazaki, Renato Marrach de Pasqual, Roberta Fernandes Moraes Tahan, Rodrigo Regacini, Helenilce de Paula Fiod Costa
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Objetivo: Relatar caso de trombose do seio venoso transversal com ocorrência perinatal, diagnosticado por Doppler transfontanelar e ressonância nuclear magnética, a partir da suspeita clínica. **Descrição:** Mãe, 34 anos, primigesta, sem intercorrências na gestação, parto vaginal. Recém-nascido (RN) de termo, adequado para a idade gestacional, Apgar 1º minuto e 5º minuto: 6 e 9, respectivamente, sem necessidade de manobras de reanimação neonatal. Com 24 horas de vida, o RN apresentou síndrome convulsiva. A investigação foi realizada por meio de exames laboratoriais e de neuroimagem, que mostraram trombose do seio venoso transversal. Paciente evoluiu com convulsões de difícil controle e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor para a idade. Atualmente, segue em acompanhamento clínico multiprofissional e com quadro convulsivo controlado. **Comentários:** A ocorrência da trombose venosa cerebral no período perinatal com diagnóstico precoce é pouco comum, o que destaca a importância de métodos de melhor acurácia diagnóstica, como a ultrassonografia transfontanelar com Doppler e a ressonância nuclear magnética de crânio.

Descritores: Recém-Nascido; Convulsões; Trombose; Seio Venoso Transverso, Ultrassom; Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Objective: To report a case of transverse venous sinus thrombosis with perinatal occurrence, diagnosed by transfontanellar Doppler and magnetic nuclear resonance, from clinical suspects. **Description:** 34-years-old primigravida, without intercurrents in pregnancy, normal full term delivery. Newborn (NG) appropriate for gestational age (AGA), 1st minute and 5th minute apgar score: 6 and 9, respectively. No neonatal resuscitation maneuvers needed. In the first 24 hours of life, the nb presented convulsive syndrome. The investigation was carried out through laboratory and neuroimage exams, which showed a cerebral thrombosis of the transverse venous sinus. The patient developed difficult-to-control epileptic seizures and delayed neuropsychomotor development forage. Currently, it is in multiprofessional clinical follow-up and with a controlled convulsive framework. **Comments:** The occurrence of cerebral venous thrombosis in the perinatal period with early diagnosis is uncommon, which highlights the importance of methods with better diagnostic accuracy, such as transfontanellar ultrasonography with Doppler and cranial magnetic resonance imaging.

Keywords: Infant, Newborn; Seizures; Thrombosis; Transverse Venous Sinus; Ultrasonics; Magnetic Resonance.

Correspondência:

Miriã Silva Mota
E-mail: miriansmota@gmail.com
Data de submissão: 24/04/2023
Data de aceite: 19/03/2024

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

A trombose do seio venoso cerebral (TSVC) é resultado do desenvolvimento de um coágulo sanguíneo (trombo) por alteração em um ou mais pilares da tríade de Virchow, localizado na região do seio venoso cerebral. Dentro do grupo pediátrico, os recém-nascidos são os mais acometidos, com estimativa de 7 casos em 1 milhão¹⁻⁶.

O quadro clínico no recém-nascido (RN) caracteriza-se desde sinais inespecíficos e discretos até distúrbios de função neurológica. Recém-nascidos com TSVC geralmente não necessitam de reanimação, apesar do trabalho de parto e do parto estar associado a complicações. O diagnóstico da TSVC precoce ainda é pouco caracterizado¹.

A investigação clínica, além dos exames laboratoriais, pode se beneficiar da ultrassonografia transfontanelar (USTF) com doppler e da ressonância nuclear magnética (RNM) como método de imagem padrão-ouro²⁻³.

O tratamento de RN com TSVC com terapia antitrombótica ainda é controverso. Mais de 90% dos recém-nascidos que tiveram lesão cerebral associada à TSVC sobreviveram, mas a literatura médica ainda carece de seguimentos a longo prazo sobre as possíveis sequelas no desenvolvimento neuropsicomotor dos acometidos².

OBJETIVO

Descrever quadro clínico, tratamento e evolução de um recém-nascido que apresentou trombose do seio venoso cerebral nas primeiras 24 horas de vida. Considerando-se o baixo número de crianças diagnosticadas com essa morbidade e a escassez de relatos destes casos com diagnóstico precoce, bem como de estudos publicados, julgou-se ser de grande importância clínica científica descrevê-lo.

CASO CLÍNICO

Recém-nascido, sexo feminino, cor parda, nascido de parto vaginal, com idade gestacional de 37 semanas, Apgar 1º minuto e 5º minuto: 6 e 9, peso ao nascer 2660 gramas e comprimento 45 centímetros. Não necessitou de manobras de reanimação. Apresentou desconforto respiratório adaptativo e, com 24 horas, sucção débil com desvio ocular, seguido de hipertonia e movimentos clônicos em membros inferiores associado à dessaturação. Encaminhado ao setor de unidade intensiva neonatal, com glicemia capilar 60 mg/dL, como não houve melhora da cianose e das crises, com manutenção de dessaturação, foi realizada intubação orotraqueal. Administrado fenobarbital em dose de ataque e manutenção, feita hipótese diagnóstica de síndrome convulsiva a esclarecer de possíveis etiologias: a) asfixia perinatal - encefalopatia hipóxico-isquêmica; b) malformação do sistema nervoso central; c) erro inato do metabolismo.

No dia seguinte, foi realizada ultrassonografia transfontanelar sem estudo de Doppler, que não registrou alterações.

Com 60 horas, em uso de fenobarbital, o RN não apresentou novos episódios convulsivos, evoluindo com boa resposta ventilatória seguida de extubação.

No 6º dia, ele permanecia hipoativo e hiporreativo, com presença de clônus e hipertonia de membros, sendo adicionada fenitoína à prescrição.

Com uma semana de vida, uma nova USTF sem Doppler foi realizada, e não demonstrou alterações.

No 10º dia, realizou RNM de crânio, que mostrou alteração de sinal no seio transversal direito, o que permitia considerar a possibilidade de trombose venosa recente conforme demonstra a figura 1.

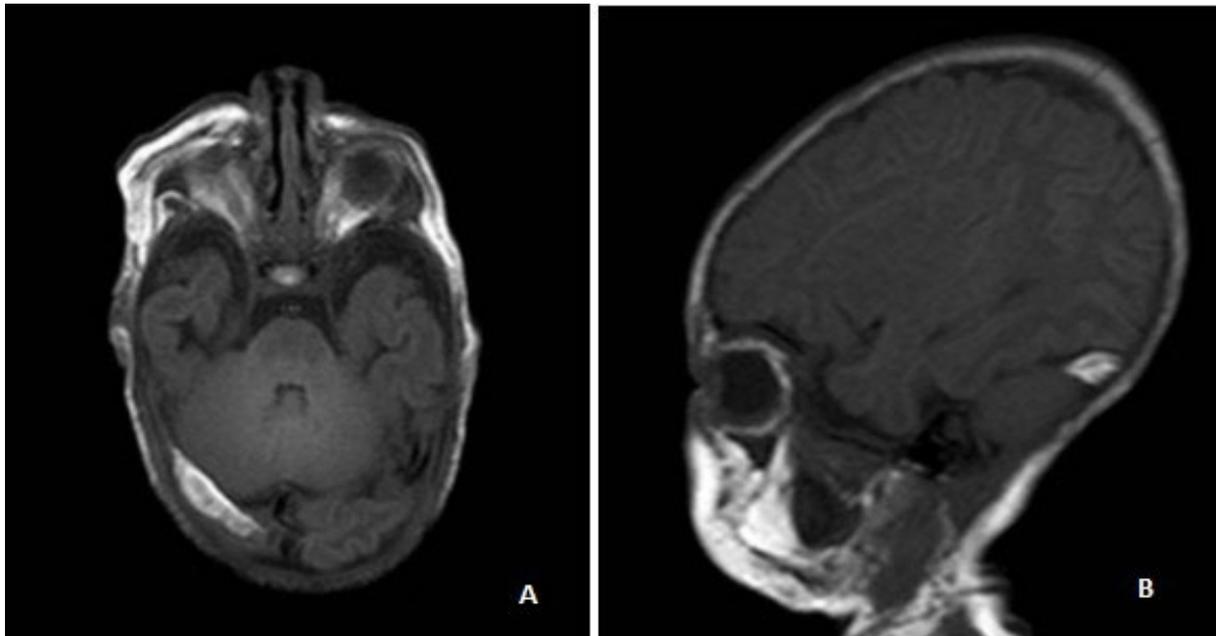


Figura 1 - Ressonância magnética sem contraste paramagnético, no corte axial (a) e corte sagital (b), na sequência T1 com hipersinal na conformação anatômica do seio transversal direito, que permite considerar a possibilidade de trombose venosa recente, confirmada pela ultrassonografia direcionada.

No mesmo dia, realizada nova USTF com doppler, direcionado para avaliação dos seios venosos, mostrou seio transversal direito de dimensões reduzidas e com material hipocogênico preenchendo parcialmente sua luz, com discreto fluxo ao doppler colorido, sugestivo de trombose subaguda com recanalização parcial (Figuras 2,3,4).

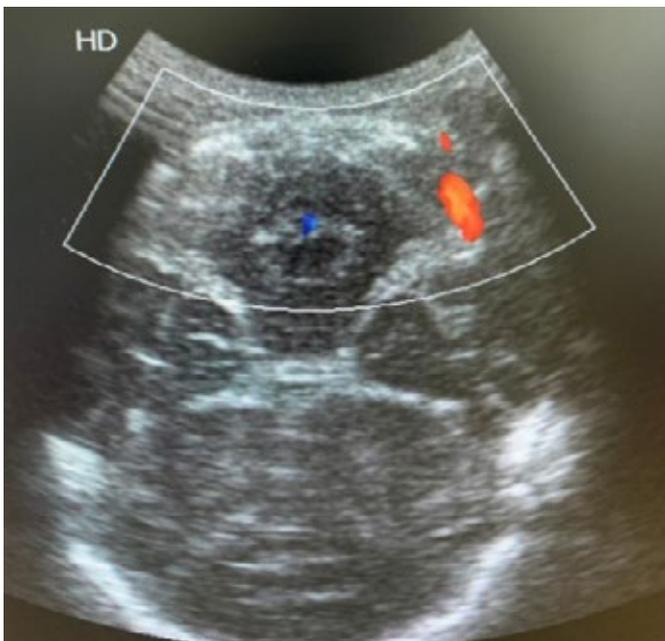


Figura 2 - Ultrassonografia transfontanelar com doppler, corte oblíquo em sentido cranial através do forame magno. Mostra o fluxo bem caracterizado ao doppler colorido no seio transversal esquerdo e não caracterização de fluxo no seio transversal direito.

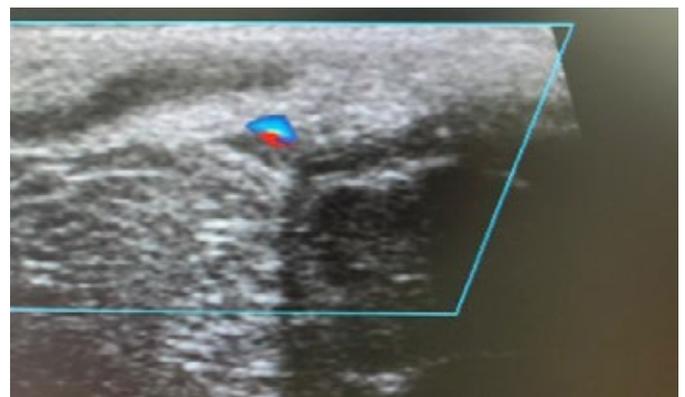


Figura 3 - Ultrassonografia transfontanelar com doppler, corte axial através da fontanela mastoidea direita demonstra seio transversal direito com dimensões reduzidas em relação ao contralateral e fluxo filiforme central, com material hipocogênico (trombo) aderido às paredes do seio venoso.



Figura 4 - Ultrassonografia transfontanela com doppler, corte axial através da fontanela mastoidea esquerda demonstra seio transversal esquerdo com dimensões preservadas e fluxo ao doppler colorido preenchendo toda a luz do seio venoso.

Foi iniciada enoxaparina sódica para terapêutica da trombose após resultados de exame de coagulação normais.

Os resultados da pesquisa de erros inatos do metabolismo, triagem neonatal pelo “exame do pezinho” expandido e eletroforese de hemoglobina dos pais por suspeita de doença falciforme foram normais.

Com 5 dias, foi realizado eletroencefalograma (EEG) que mostrou traçado e atenuação difusa da atividade elétrica cerebral. Foi iniciado carbamazepina e suspenso fenitoína.

Com 18 dias, novo USTF com Doppler mostrou melhora significativa da trombose no seio transversal venoso direito, com pequena quantidade de trombo hiperecogênico aderido às paredes.

Dois dias após, em uso de fenobarbital e carbamazepina, RN apresentou novo episódio de convulsão, sendo feita nova dose de ataque de fenitoína e introduzido levetiracetam, que foi reajustado aos 35 dias de vida, após novas crises convulsivas.

No 40º dia, foi realizada a 2ª RNM de crânio que foi normal. A enoxaparina sódica foi substituída por ácido acetilsalicílico (AAS) infantil tamponado. Novo episódio de crise

convulsiva foi caracterizado, gerando um novo reajuste da dose de levetiracetam.

Com 1 mês e 15 dias, o RN não apresentava novas crises clínicas, os exames de imagem, como USTF com doppler não mostrava alterações e EEG digital em sono induzido evidenciava atividade epileptiforme frequente de projeção multifocal. Acrescentado à prescrição piridoxina.

Com 2 meses, apesar de não apresentar novas crises clínicas, o EEG digital realizado em sono induzido manteve atividade epileptiforme frequente de projeção multifocal. Foi optado pelo início de topiramato e redução progressiva de fenobarbital.

Com 2 meses e 15 dias, paciente em condições clínicas de alta hospitalar, em uso de carbamazepina, levetiracetam, topiramato, piridoxina, AAS e polivitamínicos.

Nesta ocasião, o RN foi acompanhado por equipe multiprofissional, devido ao atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Permaneceu em seguimento neuroclínico, sem novas crises convulsivas clínicas e/ou eletroencefalográficas, e manteve uso de carbamazepina, levetiracetam, piridoxina, ferro e polivitamínico.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A trombose do seio venoso cerebral é definida pelo desenvolvimento de um coágulo sanguíneo (trombo) na região do seio venoso cerebral, motivado por alguma alteração hemodinâmica na tríade de Virchow, que se constitui de: hipercoagulabilidade, dano à parede do vaso e estase sanguínea. Esse trombo gera uma interrupção total ou parcial, focal ou difusa do fluxo sanguíneo cerebral¹⁻⁴.

Dentro do grupo pediátrico, o recém-nascido é o mais acometido com maior incidência de trombose do seio venoso cerebral de 0,67 por cem mil casos por ano, embora se saiba que sua ocorrência é subestimada, visto a escassez de registros na literatura. Estudo de revisão com 160 crianças, sendo 69 (43,12%) delas neonatos maiores de 36 semanas, relatou morbidade neonatal presente em 84% dos recém-nascidos com a afecção, e destes, cerca de 51% e 30%, respectivamente, apresentaram complicações perinatais ou desidratação como fator de risco para a doença³⁻⁷.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da trombose do seio venoso cerebral são subdivididos em fatores de origem materna e/ou fetal e de origem neonatal, que podem ser herdados ou adquiridos. Em relação à origem perinatal, destacam-se pré-eclâmpsia, diabetes gestacional ou pré-existente e complicações placentárias, gestacionais e do parto. Sobre a origem neonatal, geralmente a causa é secundária à morbidade clínica do recém-nascido, como sepse, meningite e/ou desidratação^{1-3, 8}.

O recém-nascido com trombose do seio venoso cerebral geralmente não necessita de reanimação neonatal. Apesar do trabalho de parto e do parto estarem associados a complicações, a maioria dos acometidos são considerados inicialmente saudáveis. Contudo, cerca de 50% dos recém-nascido com a

afecção dentro das primeiras 48 horas de vida, apresentarão irritabilidade, dificuldade de sucção, hipotonia, apneia e/ou convulsões⁹⁻¹⁰.

O quadro clínico no recém-nascido pode se caracterizar desde sinais inespecíficos e discretos até distúrbios de função neurológica. As manifestações progressivas como dificuldade de sucção, perda de peso acompanhado ou não de desidratação, com ou sem história de sepse precoce, devem chamar a atenção^{1, 8}.

Dentre os diagnósticos diferenciais, devem ser considerados: acidente vascular isquêmico ou hemorrágico, infarto venoso periventricular, lesão hipóxico-isquêmica, encefalopatias por infecções congênicas, malformações encefálicas, erros inatos do metabolismo ou tumores do sistema nervoso central⁹.

A investigação clínica inclui, além dos exames laboratoriais, a realização de ultrassonografia transfontanelar com Doppler dirigido para avaliação dos seios venosos e a ressonância nuclear magnética como método de imagem padrão-ouro, a depender das condições clínicas do recém-nascido¹¹⁻¹².

A ultrassonografia transfontanelar com Doppler direcionado para avaliação dos seios venosos é útil para o diagnóstico e acompanhamento da trombose venosa, principalmente por ser um exame realizado à beira do leito. Para tanto, é necessário que haja a suspeita clínica de alteração vascular, a qual pode ser visualizada através das suturas entre os ossos cranianos¹⁰⁻¹².

A ressonância nuclear magnética permite uma avaliação completa dos seios venosos, independente do estágio de fusão dos ossos cranianos, além de detectar complicações do evento trombótico sobre o parênquima encefálico, como hemorragias ou isquemias. A ausência de fluxo e a presença de alteração da intensidade do sinal no seio venoso é um achado primordial de trombose venosa na ressonância nuclear magnética^{1-3, 13}.

No estágio agudo da formação do trombo (0-5 dias), a alteração de sinal é predominantemente com isossinal em imagens ponderadas em T1 e hipossinal em T2. Na fase subaguda da evolução do trombo (6-15 dias), o sinal é predominantemente hipersinal em imagens ponderadas em T1 e T2, por causa da metahemoglobina no trombo. No caso descrito, a ressonância nuclear magnética sem contraste demonstrou na sequência T1 hipersinal na conformação anatômica do seio transversal direito, sugerindo trombose subaguda (Figura 1) ^{1-3, 11, 13-14}.

Sabe-se que a ressonância nuclear magnética possui uma acurácia melhor do que o uso da USTF com Doppler pois é um método mais sensível e específico em avaliar a extensão da trombose pelo sistema venoso central, além de diferenciar o tempo da formação do trombo, tendo importância para avaliação das complicações do evento trombótico, como hemorragias e isquemias ^{1-3, 13}.

O tratamento do recém-nascido com trombose do seio venoso cerebral com terapia antitrombótica ainda é controverso, devido à escassez de dados sobre segurança terapêutica e ensaios clínicos randomizados de longo prazo, possibilidade de hemorragia intracraniana espontânea e dificuldade de padronização na duração da terapia de anticoagulação ^{2, 14}.

A *American Heart Association Scientific Statement* ¹⁴⁻¹⁵ sugere deixar reservada a terapia anticoagulante para casos específicos uma vez que há possibilidade do aumento da extensão do trombo, em casos de distúrbios de coagulação ou múltiplos trombos simultâneos. Para o *American College of Chest Physicians* ¹⁶ em recém-nascido com TSVC sem hemorragias significativas intracranianas estaria indicada a anticoagulação com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular com duração de 6 semanas a 3 meses. Já para o *British Committee*

for Standards in Haematology ¹⁷ a indicação seria para todas as crianças com trombose do seio venoso cerebral sem hemorragia intracraniana, com a duração terapêutica de acordo com a suspeita etiológica.

Atualmente, estudos multicêntricos estão avaliando o uso de eritropoetina (EPO) como terapêutica na encefalopatia hipóxico-isquêmica e em acidentes vasculares cerebrais no recém-nascido. Parecem existir evidências de que a eritropoetina administrada exogenamente tem efeito protetor em alguns modelos de lesão cerebral. Os resultados obtidos, ainda que experimentais e em modelos animais, têm demonstrado redução no volume da área infartada, melhores resultados na área motora em curto prazo e cognitivos em longo prazo. E, embora promissoras, as evidências crescentes sobre o uso da eritropoetina como efeito protetor em uma variedade de lesões cerebrais carecem de maiores estudos ¹⁸⁻²⁰.

Em estudo publicado por deVeber et al., ⁶ mais de 90% dos RN que tiveram lesão cerebral associada a TSVC sobreviveram ³. O comprometimento motor identificado após TSVC varia de 6% a 67% e a epilepsia após TSVC esteve presente em 16% dos 415 casos relatados. Contudo, faltam ainda, em todos os estudos revisados, relatos sobre as possíveis sequelas de neurodesenvolvimento dos casos descritos devido à perda de seguimento clínico desses pacientes ³.

Concluindo, a importância deste relato de caso é chamar a atenção para a ocorrência de alterações vasculares no período perinatal, incluindo a trombose dos seios venosos nos diagnósticos diferenciais. Merece destaque a ultrassonografia transfontanelar com Doppler direcionado para avaliação dos seios venosos como um método que pode ser utilizado para diagnóstico e acompanhamento, e útil para programar a ressonância nuclear magnética de crânio no melhor momento do contexto clínico.

REFERÊNCIAS

1. Ramenghi LA, Cardiello V, Rossi A. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:267-80.
2. Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2018;16(10):1918-31.
3. Gunny RS, Lin D. Imaging of perinatal stroke. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2012;20(1):1-33.
4. Monteiro AM, Lima CM, Ribeiro EB, Lins MC, Miranda S, Miranda LE. Diagnóstico por imagem e aspectos clínicos da trombose venosa cerebral em recém-natos a termo sem dano cerebral: revisão em 10 anos. *Radiol Bras.* 2010;43(3):149-53.
5. Herman I, Karakas C, Webber TA, Kralik SF, Takacs DS, Fisher KS, et al. Clinical Profile and Long-Term Outcome in Neonatal Cerebral Sinus Venous Thrombosis. *Pediatr Neurol.* 2021;121:20-25.
6. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001;345(6):417-23.
7. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guide line on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol.* 2011;154(2):196-207.
8. Rutherford M, Ramenghi LA, Cowan FM. Neonatal stroke. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2012;97(5):F377-84.
9. Wasay M, Dai AI, Ansari M, Shaikh Z, Roach ES. Cerebral venous sinus thrombosis in children: a multicenter cohort from the United States. *J Child Neurol.* 2008;23(1):26-31.
10. Yang JY, Chan AK, Callen DJ, Paes BA. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. *Pediatrics.* 2010;126(3):693-700.
11. Oulmaati A, Babakhoya A, Chaouki S, Hida M, Bouharrou A. Apport de l'échographie transfontanellaire dans le diagnostic précoce des thromboses veineuses cérébrales néonatales: à propos de trois cas. *Arch Pédiatr.* 2014;21(2):214-18.
12. Raets MM, Sol JJ, Govaert P, Lequin MH, Reiss IK, Kroon AA, et al. Serial cranial US for detection of cerebral sinovenous thrombosis in preterm infants. *Radiology.* 2013;269(3):879-86.
13. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shipley MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics.* 2006;26 Suppl 1:S19-41.
14. Lebas A, Chabrier S, Fluss J, Gordon K, Kossorotoff M, Nowak-Göttl U, et al. EPNS/SFNP guideline on the anticoagulant treatment of cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(3):219-28.
15. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingham L, Daniels SR, Debaun MR, et al. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from The American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(3):e51-e96.
16. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e737S-e801S.
17. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol.* 2011;154(2):196-207.
18. Gonzalez FF, McQuillen P, Mu D, Chang Y, Wendland M, Vexler Z, et al. Erythropoietin enhances long-term neuroprotection and neurogenesis in neonatal stroke. *Dev Neurosci.* 2007;29(4-5):321-30.
19. Gonzalez FF, Fang A, Ferriero DM. Is Erythropoietin The Answer? *Pediatr Res.* 2011;69(1):2-3.
20. Gonzalez FF, Abel R, Almlí CR, Mu D, Wendland M, Ferriero DM. Erythropoietin sustains cognitive function and brain volume after neonatal stroke. *Dev Neurosci.* 2009;31(5):403-11.

Hemipelvectomy interna no tratamento cirúrgico dos sarcomas de partes moles da cintura pélvica com preservação do membro inferior

Internal hemipelvectomy in the surgical treatment of soft tissue sarcomas of the pelvic girdle with preservation of the lower limb

Juan Carlos Vásquez Ríos, Renan Giffoni Rodrigues, Laddy Jazmin Vergara Romero, Raphael Paulo Di Paula Filho, Victor Martins Fernandes
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 hemipelvectomy interna é alternativa terapêutica para preservação do membro inferior em ressecções oncológicas. Tem como objetivo a ressecção com margem adequada, porém possuía indicações muito limitadas devido à alta taxa de recidiva. Devido aos avanços em tratamentos adjuvantes, seu uso tem se tornado cada vez mais factível com melhores resultados. Apresenta-se relato de caso de sarcoma de células fusiformes e polimórficas de alto grau de fossa ilíaca esquerda tratado com hemipelvectomy interna esquerda. A obtenção de margens cirúrgicas similares à de uma amputação clássica, o não acometimento pelo tumor do feixe vâsculo-nervoso femoral e do ciático, a preservação da função parcial do membro inferior, além do paciente apresentar expectativa de vida e condições clínicas favoráveis são fatores imprescindíveis para a realização da hemipelvectomy interna com a preservação do membro inferior.

Descritores: Hemipelvectomy; Sarcoma; Oncologia Cirúrgica.

ABSTRACT

Internal hemipelvectomy is a therapeutic alternative for lower limb preservation in oncological resections. Has the purpose of offering to the patient resection with adequate margin but it had very limited indications due to high recurrence rate. Due to advances in adjuvant therapy, its use has become increasingly feasible with better results. We present a case report of left iliac fossa spindle and pleomorphic cell sarcoma treated with left internal hemipelvectomy. Obtaining similar surgical margins to those of a classic amputation, the non-involvement of the nervous vascular bundle of the femoral and sciatic, the preservation of partial function of the lower limb, in addition in good life expectancy of the patient, in addition to favorable clinical conditions are essential factors for a internal hemipelvectomy of the lower limb preservation.

Keywords: Hemipelvectomy; Sarcoma; Surgical Oncology.

Correspondência:

Juan Carlos Vásquez Ríos
E-mail: juancarlo2047@gmail.com
Data de submissão: 11/12/2023
Data de aceite: 09/05/2024

Trabalho realizado:

Serviços de Cirurgia Geral e Oncológica 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 hemipelvectomia interna é uma alternativa cirúrgica de ressecção oncológica terapêutica capaz de preservar o membro inferior do paciente, ao contrário das amputações clássicas como a interílioabdominal e a desarticulação coxofemoral. A técnica consiste na ressecção de segmentos ósseos e tecidos comprometidos da cintura pélvica, preservando-se o feixe vasculo-nervoso femoral, o nervo ciático e o membro inferior dos pacientes ¹.

Este procedimento é dividido em quatro tipos de acordo com a classificação de Enneking: tipo I, consiste na ressecção do íleo, podendo ou não incluir a musculatura glútea; tipo II, consiste na ressecção periacetabular podendo ou não incluir a articulação coxofemoral; tipo III, consiste na ressecção do ísquio e púbis; tipo IV, consiste na ressecção de toda a hemipelve ¹⁻⁶ (Figura 1). Os tumores malignos mais comumente encontrados nessa região pélvica são, em ordem de frequência: o condrossarcoma, o sarcoma de Ewing e o osteossarcoma.

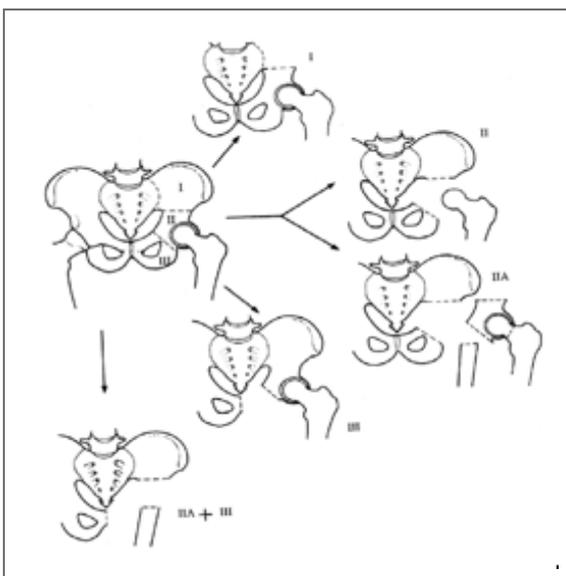


Figura 1 - Tipos de hemipelvectomia. Fonte: Atlas de cirurgia para sarcomas ósseos e de tecidos moles, 2003².

O objetivo principal do tratamento cirúrgico é a ressecção do tumor com margem oncológica, porém as cirurgias da região

pélvica, apesar de todo o avanço na forma de abordagem e tratamento cirúrgico dos tumores malignos, apresentam uma incidência de recidiva em torno de 27% após o tratamento cirúrgico ⁵⁻⁸.

Com o advento dos novos medicamentos quimioterápicos, radioterapia, métodos de diagnóstico (tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) e técnicas cirúrgicas, houve aumento do número de pacientes que foram submetidos a cirurgias com preservação dos membros inferiores ^{1-2,4,8}.

Desde que seja possível boa margem oncológica de ressecção, sem amputação, as cirurgias preservadoras estão indicadas no sentido de se obter resultados oncológicos semelhantes àqueles obtidos pela amputação interílio abdominal.

OBJETIVO

O artigo propõe descrever um caso de hemipelvectomia interna com a preservação do membro inferior com resolução oncológica. A relevância científica está na escassez de dados na literatura sobre indicações precisas da técnica.

MÉTODOS

As informações contidas neste caso clínico foram obtidas mediante revisão de prontuário, entrevista com equipe médica, registro das imagens de exames diagnósticos e da revisão da literatura na base de dados médicos Pubmed.

RELATO DE CASO

Paciente de 57 anos, sexo masculino e procedente de São Paulo. Relatou presença de nodulação na fossa ilíaca esquerda e região inguinal há 4 meses, associada à perda de peso. Durante a investigação referiu dor

pélvica com prejuízo da mobilidade, com dor incapacitante progressiva em pelve e joelho. Evoluiu com posição antálgica do tronco e flexão do joelho. Paciente conseguia deambular e apresentava parestesias no membro inferior esquerdo. Antecedente patológico de diabetes controlado. Ex-tabagista, 20 anos/maço, cessou há 20 anos. Nega antecedentes familiares.

Ao exame físico da admissão, encontrava-se em regular estado geral, lúcido e orientado, normocárdico, hidratado, anictérico e acianótico. Na região entre a fossa ilíaca esquerda e a região inguinal, evidenciou-se massa palpável, endurecida, não móvel, aderida a planos profundos, não palpado linfonodomegalias inguinais em membro inferior e sem lesões visíveis.

Na investigação realizou-se exame de tomografia computadorizada (TC), evidenciando-se processo neoplásico extra-peritoneal centrado no osso e musculatura ilíaca esquerda, com erosão óssea, invasão muscular, extensão para região inguinal esquerda e raiz da coxa, com realce hipervascular periférico, com centro hipodenso e rechaçamento dos vasos e ureteres sem sinais definidores de invasão. Diante deste quadro realizou-se o exame de ressonância nuclear magnética para investigação diagnóstica, evidenciando-se volumosa formação sólida expansiva na asa do osso ilíaco esquerdo, com realce periférico e restrição periférica à difusão, medindo 16,7x15,4x8,8, com volume estimado de 1.176 cm³. A lesão comprimia e deslocava, sem sinais nítidos de invasão dos músculos ilíacos, psoas maior, iliopsoas e glúteos médio e mínimo homolaterais, a veia ilíaca externa e femoral comum homolateral e a bexiga para a direita. Não havia sinais de linfonodomegalias pélvicas. Foi realizada a biópsia percutânea pela equipe, com diagnóstico anatomo-patológico de leiomiossarcoma de baixo grau.

Os exames de estadiamento não evidenciaram metástases à distância. Houve discussão do caso em reunião multidisciplinar, quando foi decidido e indicado procedimento cirúrgico com ressecção da lesão. Discutiu-se a abordagem com a equipe da ortopedia (tumor), de cirurgia vascular e com a equipe de cirurgia plástica, devido ao grau de complexidade do caso. Paciente teve suporte nutricional durante a internação hospitalar por 10 dias e a cirurgia foi programada com as equipes.

O paciente foi submetido ao procedimento com abordagem em conjunto com a ortopedia, pelo comprometimento de estruturas ósseas.

Foi realizada hemipelvectomy interna esquerda tipo IV, com ressecção oncológica da lesão com intuito curativo, procedimento altamente complexo que envolve múltiplas estruturas vizinhas. O procedimento consiste em extenso descolamento tecidual para liberação do feixe vaso-nervoso femoral e nervo ciático. Foi encontrado plano de clivagem dos vasos ilíacos, femorais e com o nervo ciático, o que permitiu a preservação dos mesmos (Figura 2).

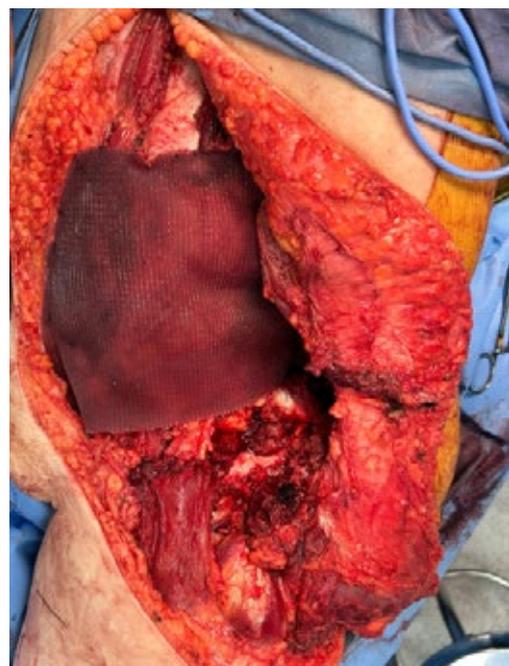


Figura 2 - Área de ressecção cirúrgica.

Foi realizada ressecção óssea com serra elétrica do colo do fêmur, em conjunto com a cabeça do fêmur e acetábulo, com ressecção parcial dos ossos íliacos, ísquio e púbis, com o objetivo de obter-se margens cirúrgicas livres (ressecção R0). Em seguida foi realizada hemostasia e, posteriormente, fixou-se tela dupla face na região abdominal de maior fraqueza, para evitar eventuais hérnias (Figura 3).



Figura 3 - Peça cirúrgica ressecada cirurgicamente.

Foi prosseguido o fechamento complexo e colocação de dois drenos de sucção portovac 4.8 pela equipe de cirurgia plástica. Durante o intraoperatório o paciente foi hemotransfundido, recebeu 06 concentrados de hemácias e 07 concentrados de plasma. Após concluído o procedimento, o paciente foi encaminhado para unidade de terapia intensiva. Com o quadro estável, recebeu alta para enfermaria no segundo dia pós-operatório. Foi realizada tração do membro inferior com programação de três semanas, para evitar eventuais deformidades do membro, formando uma área de fibrose no local da ressecção cirúrgica.

O paciente apresentou boa evolução clínica, apenas com complicação local de

colecção de grande monta, drenada por radiologia intervencionista. Apresentou também pequena necrose na ferida operatória na região inferior da incisão, com deiscência da mesma e teve necessidade de reabordagem pela equipe de cirurgia plástica, com drenagem de seroma profundo e correção da deiscência. Foram utilizados dois drenos de sucção portovac 6.3, com orientação de uso de cinta abdominal sobre a ferida para minimizar o espaço morto e formação de novo seroma. Após este procedimento, o paciente encontrava-se bem, no leito de enfermaria, em processo de recuperação com controle algico e profilaxia para eventos tromboembólicos.



Figura 4 - Aspecto final do fechamento cirúrgico.

O relatório anatomopatológico apresentou diagnóstico de sarcoma de células fusiformes e pleomorfas, lesão de 17x12x11 cm, grau histológico 3, índice mitótico 2 e invasão angiolinfática presente, sem invasão perineural. A neoplasia invadia o tecido muscular estriado esquelético e ossos íliacos, ísquio e púbis, margens cirúrgicas livres de neoplasia. O estadiamento patológico foi de pT4.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A obtenção de margens cirúrgicas similares à de uma amputação clássica, o não acometimento pelo tumor do feixe vasculo-

nervoso femoral e do ciático, a preservação de função parcial do membro inferior e o paciente apresentar boa expectativa de vida com condições clínicas favoráveis são fatores imprescindíveis para a realização da hemipelvectomy interna. Este procedimento fica contraindicado em casos de recidiva local após cirurgia conservadora dos membros, em tumores que se estendam posteriormente através da articulação sacroilíaca, em tumores com grande potencial infiltrativo e que se estendem para a coxa.

Apesar de todo o desenvolvimento da cirurgia oncológico-ortopédica, a ressecção dos tumores pélvicos tem passado por mudanças nas cirurgias preservadoras dos membros. Porém alguns aspectos continuam controversos: o primeiro é o efeito da cirurgia preservadora no controle local e sistêmico do tumor; o segundo é a alta taxa de complicações relatadas nestas extensas e complexas cirurgias, com incidência em torno de 50% dos casos^{3-5,7,9}; e por último, a avaliação sobre a utilização ou não de cada tipo de ressecção, no sentido de proporcionar um bom resultado funcional.

Em torno de 3 meses após a cirurgia, é formada uma área de fibrose no local da ressecção cirúrgica, ocasionando estabilidade

e sustentação à cintura pélvica, o que garantirá ao paciente a possibilidade de voltar a caminhar utilizando o membro operado, primeiramente com a ajuda de um andador, que com o tempo pode tornar-se desnecessário. A preservação do nervo ciático, femoral e filamentos sacrais garantem a manutenção, pelo menos em parte, de certos movimentos do membro inferior relacionado com a cirurgia, como flexão e extensão da coxa e da perna, dorsiflexão e flexão plantar. O principal fator prognóstico dos pacientes com tumores de cintura pélvica e submetidos à cirurgia em questão é o tipo de margens cirúrgicas obtidas. Ressecções R0 interferem diretamente na morbimortalidade do paciente, aumentando sua sobrevida ou, até mesmo, propiciando sua cura^(1,3-4). Outros fatores prognósticos são o grau de diferenciação do tumor, a histologia da neoplasia, presença ou não de metástase à distância e se a cirurgia foi realizada dentro de princípios oncológicos adequados. Relata-se na literatura a incidência de 27% de recidiva da doença após o tratamento cirúrgico¹.

Segundo Lopes et al.¹, este procedimento apresenta baixa taxa de recidiva comparável a outras ressecções radicais, além de preservar o membro inferior do paciente, influenciando de forma positiva em sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Lopes A, Penna B, Rossi BM, Wu TC, Tanaka MK. Hemipelvectomy total interna no tratamento dos tumores malignos da região pélvica. *Rev Bras Ortop.* 1994;29(11/12):787-90.
2. Malawer MM, Sugarbaker PH, Lopes A. Atlas de cirurgia para sarcoma ósseos e de partes moles. São Paulo: Lemar; 2003.
3. Lopes A, Morini S, Vieira LJ, Oliveira AT. Chondrosarcoma secondary to hereditary multiple exostosis treated by extended internal hemipelvectomy. *São Paulo Med J.* 1997;115(3):1440-3.
4. Campanacci M, Capanna R. Pelvic resections: the Rizzoli Institute experience. *Orthop Clin North Am.* 1991;22(1):65-861.
5. Eilber FR, Eckardt JJ, Grant TG. Resection of malignant bone tumors of the pelvis: evaluation of local recurrence, survival, and function. In: Enneking WF. *Limb salvage in musculoskeletal oncology.* New York: Churchill Livingstone; 1987. p.136-141.
6. Ritschl P, Kicking W, Feldner-Busztin H, et al. Pelvic and sacrum resections. In: Yamamoto T, (Ed.). *New developments for limb salvage*

in musculoskeletal tumors. Tokyo: Springer-Verlag; 1989. p.491-502.

7. Tomeno B, Laguepin A. Innominate bone resection for tumor with limb preservation. In: Yamamuro T, (Ed). New developments for limb salvage in musculoskeletal tumors. Tokyo: Springer Verlag; 1989. p.459-463.

8. Winkelmann W, Schulitz KP. Results of treatment after resection of large bone

tumors of the pelvic girdle. In: Yamamuro T, (Ed). New developments for limb salvage in musculoskeletal tumors. Tokyo: Springer Verlag; 1989. p.456-468.

9. Beck LA, Einertson MJ, Winemiller MH, DePompolo RW, Hoppe KM, Sim FF. Functional outcomes and quality of life after tumor-related hemipelvectomy. *Phys Ther.* 2008;88(8):916-27.

Síndrome da pessoa rígida

Rigid person syndrome

João Paulo Barile, Roberta Arb Saba Rodrigues Pinto

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 presente estudo trata de relato de um caso de Síndrome da Pessoa Rígida, ocorrido em hospital terciário em São Paulo, somado a uma revisão de literatura acerca do tema.

Objetivos: Relatar caso clínico de síndrome da pessoa rígida em um hospital terciário, descrever seus desfechos clínicos e correlacionar com revisão da literatura. **Métodos:** Foram analisadas informações priorizando aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos, além da etiologia da doença, com o total de 11 artigos científicos utilizados. A síndrome da pessoa rígida é uma doença rara que incide 1 pessoa por milhão com idade média de início aos 35 anos. É relacionada a altos níveis do anticorpo anti-GAD-65. A sua fisiopatologia baseia-se no desequilíbrio entre os mecanismos inibitórios e os excitatórios do sistema nervoso central. Trata-se de uma doença autoimune, com disfunção principalmente dos mecanismos inibitórios. A forma clássica é caracterizada por acometimento do tronco e da musculatura proximal dos membros inferiores, espasmos dolorosos, coativação das musculaturas agonistas e antagonistas. O anticorpo anti-GAD-65 está presente não apenas nesta doença, mas também em outras doenças neurológicas autoimunes: epilepsia autoimune, ataxia cerebelar, encefalite límbica, mioclônus, nistagmo, comprometimento cognitivo. O tratamento divide-se em medicamentoso e não medicamentoso. São prescritas drogas para alívio de sintomas e drogas imunoterápicas, que são modificadoras da doença. Já o tratamento não medicamentoso inclui: fisioterapia, psicoterapia. A paciente referida neste trabalho, apresentava espasmos musculares, em ambos os membros inferiores, com eletroneuromiografia que demonstrava coativação contínua de agonistas e antagonistas das musculaturas paravertebrais e de membros inferiores proximais, além do alto nível de anti-GAD65 (>2.000). Também havia importante transtorno ansioso da paciente e presença de hipotireoidismo. Portanto, trata-se de um caso de síndrome da pessoa rígida plus. **Conclusão:** Após o diagnóstico deve ser instituído prontamente o tratamento, o que ocorreu na paciente em questão. Foi iniciada terapia sintomática com diazepam, gabapentina, além de iniciada terapia imunomodificadora da doença com pulsoterapia com metilprednisolona, imunoglobulina, rituximab, além de fisioterapia e fisioterapia. Portanto, paciente recebeu terapia padrão ouro, como se mostrará na revisão bibliográfica sobre o tema.

Descritores: Rigidez Muscular Espasmódica; Rigidez Muscular Espasmódica / Diagnóstico; Rigidez Muscular Espasmódica / Tratamento; Ácido Glutâmico.

ABSTRACT

Introduction: The present study deals with the report of a case of Stiff Person Syndrome that occurred in a tertiary hospital in São Paulo in addition to a literature review on the topic. **Objectives:** To report a clinical case of specific person syndrome in a tertiary hospital, describe its clinical results and correlate it with a literature review. **Methods:** Information was verified prioritizing epidemiological, clinical and therapeutic aspects, in addition to the etiology of the disease, with a total of 11 scientific articles used. Carriage person syndrome is a rare disease that affects 1 person per million with an average age of onset of 35 years. It is related to high levels of anti-GAD-65 antibody. Its pathophysiology is based on the imbalance between the inhibitory and excitatory mechanisms of the central nervous system. It is an autoimmune disease, with dysfunction mainly of inhibitory mechanisms. The classic form is described by involvement of the trunk and proximal muscles of the lower limbs, painful spasms, coactivation of the agonist and antagonist muscles. The anti-GAD-65 antibody is present not only in this disease, but also in other autoimmune neurological diseases: autoimmune epilepsy, cerebellar ataxia, limbic encephalitis, myoclonus, nystagmus, cognitive impairment. Treatment is divided into medicated and non-medicated. Drugs are prescribed to relieve symptoms and immunotherapy drugs, which are disease-modifying. Non-drug treatment includes: physiotherapy, psychotherapy. The patient referred to in this study presented muscle spasms in both lower limbs, with electroneuromyography demonstrating continuous coactivation of agonists and antagonists of the paravertebral muscles and proximal lower limbs, in addition to a high level of anti-GAD65 (>2,000). There was also significant anxiety disorder in the patient and the presence of hypothyroidism. Therefore, this is a case of human person plus syndrome. **Conclusion:** After diagnosis, treatment must be authorized, which occurred in the patient in question. Symptomatic therapy was initiated with diazepam, gabapentin, in addition to immunomodifying therapy for the disease with pulse therapy with methylprednisolone, immunoglobulin, rituximab, in addition to physiotherapy and physiatry. Therefore, the patient received gold standard therapy, as will be shown in the literature review on the subject.

Keywords: Stiff-Person Syndrome; Stiff-Person Syndrome / Diagnosis; Stiff-Person Syndrome / Treatment; Glutamic Acid.

Correspondência:

João Paulo Barile
E-mail: barile.jpaulo@gmail.com
Data de submissão: 06/12/2023
Data de aceite: 07/05/2024

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

O presente estudo trata de um relato de caso de síndrome da pessoa rígida (SPR) ocorrido em hospital terciário do estado de São Paulo somado a uma revisão de literatura acerca do tema.

A síndrome da pessoa rígida é uma doença autoimune rara do sistema nervoso central (SNC) associada a altos níveis do anticorpo anti-GAD 65 (Ac anti-GAD 65). O paciente acometido apresenta fraqueza muscular progressiva, além de episódios de espasmos musculares, preferencialmente na musculatura axial e proximal dos membros inferiores. Há presença de espasmos musculares, principalmente nos músculos toracolombares, paraespinhais e abdominais, além de hiperreflexia, espasticidade do tronco e membros inferiores (região proximal). Apresenta-se com aparência de “congelamento”, com marcha em “homem de lata”¹.

Na eletroneuromiografia, há disparos contínuos e involuntários de unidades motoras, cuja morfologia é normal, com uso concomitantemente das musculaturas agonistas e antagonistas. Inicialmente, a clínica pode ser leve, com progressiva exacerbação dos sintomas, mas pode haver progressão abrupta e debilitante¹⁻³.

Os espasmos podem ser intensificados por estímulos ambientais como “startles”, com estímulos sonoros (ex.: telefone tocando ou uma sirene), estímulos táteis (ex.: toques repentinos), estímulos visuais (ex.: luz de lanterna) ou distúrbios emocionais (ex.: estresse psíquico). As manifestações tendem a ser progressivas. Em alguns casos, esses eventos podem causar uma condição grave denominada “status spasticus”, isto é, espasmos dolorosos e contínuos, com espasticidade grave dos músculos torácicos, ocasionando dificuldade respiratória, taquicardia e hiperidrose, com necessidade

de atendimento médico de emergência para diazepam intravenoso¹⁻².

Os pacientes com SPR apresentam-se frequentemente com ansiedade grave, angústia, fobias específicas, como medo de andar e de cair, podendo ser de maneira equivocada diagnosticados como transtorno ansioso primário. Ansiedade (56%), incluindo fobia (24%) e depressão (45%) são os principais transtornos psiquiátricos. A SPR pode ocorrer antes, depois ou simultaneamente aos sintomas motores, muitas vezes levar a um diagnóstico incorreto de um transtorno psiquiátrico primário, como transtorno conversivo, especialmente durante os estágios iniciais da doença. Em vez de ser uma simples associação comórbida, ou apenas uma reação à condição neurológica como se pensava anteriormente, os resultados atuais podem sugerir uma nova abordagem onde estes sintomas psiquiátricos são considerados como uma manifestação primária da própria doença^{1,4-7}.

Em revisão bibliográfica, é frequente o atraso do diagnóstico da SPR em parte devido a sintomas psiquiátricos. É relativamente comum o diagnóstico inicial de transtorno de conversão, transtorno de movimento psicogênico, transtorno de pânico ou outro transtorno de ansiedade. Durante esse período, os pacientes podem receber tratamento inadequado para SPR, o que pode, por sua vez, piorar a qualidade de vida e contribuir para ansiedade, depressão e transtornos por uso de substâncias⁸.

Além da SPR, existe associação com outras doenças autoimunes. Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), doenças da tireóide, doença de Hashimoto (DH), doença de Graves (DH), vitiligo, entre outras podem se manifestar concomitantemente. Há também importante associação com transtornos psiquiátricos¹⁻².

O diagnóstico de SPR é feito através da história clínica, exame neurológico, achados

da eletroneuromiografia (ENMG), dosagem de Ac anti-GAD-65 no soro ou no líquido (LCR) ¹⁻³.

Assim que realizado o diagnóstico, deve ser instituído o tratamento mais precoce possível. Isso porque, com a progressão da doença, há piora da funcionalidade do paciente, além de dor intensa, aumento da frequência dos espasmos musculares, episódios de quedas, desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (principalmente transtorno ansioso), fobias (especificamente como medo de atravessar a rua, medo de permanecer em locais públicos por receio de espasmos musculares), que afastam o paciente de suas atividades laborais e convívio social ²⁻³.

Os critérios diagnósticos para a SPR revisados em 2009 por Dalakas, incluem: (1) rigidez dos músculos axiais, particularmente dos para espinhais abdominais e toracolombares, levando à hiperlordose; (2) espasmos dolorosos sobrepostos desencadeados por estímulos táteis ou auditivos inesperados; (3) ansiedade grave com fobias específicas de tarefas, especialmente na antecipação de tarefas fisicamente desafiadoras; (4) evidência eletromiográfica de atividade contínua da unidade motora dos músculos agonistas e antagonistas; (5) ausência de outros achados neurológicos que possam sugerir um diagnóstico alternativo; e (6) títulos de anticorpos GAD altamente positivos por imunocitoquímica, Western blot, ensaio imunoenzimático (ELISA) ou radioimunoensaio no líquido ou sérico. Não há consenso na literatura sobre a necessidade de todos os critérios existentes para que o diagnóstico seja firmado. Também não há consenso sobre o valor de alto nível do ac anti-GAD-65. Todavia, em geral, considera-se altamente positivo > 500 nmol/L no soro ¹⁻².

Aspectos Históricos

A SPR teve a sua primeira descrição por Moersch e Woltman em 1956, por meio do relato científico de 14 pacien-

tes do sexo masculino, com fraqueza muscular progressiva de carácter insidioso, presença de espasmos dolorosos e intermitentes, que foi nomeado inicialmente como Síndrome do Homem Rígido ²⁻³.

Em 1958, Asher relatou caso semelhante aos descritos por Moersch e Woltman, em uma paciente do sexo feminino. Portanto, houve a mudança da nomenclatura de Síndrome do Homem Rígido para Síndrome da Pessoa Rígida ².

Em 1998, Barker et al., descreveram a relação do Ac antiGAD no soro e LCR de pacientes com a SPR, com ou sem doenças autoimunes associadas, como: ataxia cerebelar, encefalite límbica, epilepsia autoimune, comprometimento cognitivo ¹⁻³.

Epidemiologia

A SPR é uma doença rara com incidência de 1 pessoa por milhão. Em revisão bibliográfica, considera-se que é uma doença provavelmente subdiagnosticada. Pode ser mais comum do que se pensava anteriormente, pois há aumento da incidência conforme se tem maior conhecimento sobre a doença ^{1-2, 4}.

A SPR é cerca de 2 vezes mais prevalente em mulheres do que em homens, frequentemente representada entre mulheres afro-americanas, com idade média de início em torno dos 35 anos ^{1-2, 4}.

A Síndrome da Pessoa Rígida é a doença mais prevalente relacionada a altos níveis do Ac anti-GAD-65 ¹⁻⁴.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da síndrome da pessoa rígida baseia-se no desequilíbrio entre os mecanismos inibitórios e os excitatórios do SNC. Trata-se de uma doença autoimune, com a disfunção principalmente dos mecanismos inibitórios. Esta relação dos mecanismos inibitórios e excitatórios tende a ser predominantemente excitatória, explicando os espasmos musculares.

Os espasmos musculares não ocorrem por falha do neurônio motor, nem por disfunção do arco reflexo monossináptico, mas sim por falha da inibição dos interneurônios GABAérgicos e glicinérgicos²⁻³.

O GAD (ácido glutâmico descarboxilase) é uma enzima piridoxal 5'-fosfato dependente, produzida no SNC e nas células β pancreáticas. Ela catalisa a conversão do l-glutamato, o principal neurotransmissor excitatório em ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório. Portanto, a presença dos Ac anti-GAD 65 provocam a interrupção da neurotransmissão GABAérgica, ocasionando excitabilidade neuronal¹⁻³.

Existem duas isoformas de GAD: GAD-65 e GAD-67. Nos neurônios, GAD-67 é citoplasmático, produzindo de maneira fixa e constante o GABA, enquanto GAD-65 é associado à membrana sináptica, gerando-o em pulsos ou ciclos (em momentos que exijam rápida inibição pós-sináptica). Os genes do GAD-67 estão localizados nos cromossomos 2q31.1, enquanto os genes do GAD-65 nos cromossomos 10p12².

Na eletroneuromiografia (ENMG), há atividade contínua de disparo de unidades motoras em repouso, com contrações involuntárias dos músculos agonistas e antagonistas concomitantemente. É contraste à fisiologia normal em que ocorre inibição recíproca, isto é, quando um músculo se contrai, o seu antagonista seja automaticamente inibido¹.

Cerca de 90% dos pacientes com SPR desenvolvem Ac anti-GAD-65. Existem outros anticorpos encontrados: Anfifisina, Gefirina, Ri, proteína 6 semelhantes à dipeptidil-peptidase, proteína associada ao receptor GABA-A (GABAARAP), receptor de glicina e transportador de glicina⁴.

A imunopatogênese da SPR não é totalmente compreendida, principalmente no que se refere aos papéis patogênicos das

células T e B, que não estão bem definidos. Os neurônios não são células apresentadoras de antígenos, mas sim a microglia e as células B, que estimulam a atividade das células T no SNC, apresentando a GAD-65 ou GAD-67 para células T. As células B produzem anticorpos. O GAD-65 se liga reversivelmente à membrana das vesículas sinápticas. Já a anfifisina está envolvida no processo de endocitose na membrana pré-sináptica, enquanto o GABAARAP e a Gefirina são proteínas de ligação aos microtúbulos com um papel no agrupamento e ancoragem dos receptores GABA-A, facilitando sua ligação ao cito esqueleto sináptico⁹.

Em cerca de 5% dos pacientes, a SPR pode ser paraneoplásica, associada a anticorpos contra anfifisina, principalmente. Portanto, deve-se estar atento à possibilidade de síndrome paraneoplásica associada a SPR. As principais neoplasias associadas são: câncer de mama, neoplasia primária de pulmão, carcinoma de células renais, carcinoma de tireóide, câncer de cólon, neoplasia neuroendócrina, timoma, linfoma de Hodgkin, colangiocarcinoma⁹.

Classificação (Tabela 1)

A forma clássica é caracterizada por acometimento do tronco e da musculatura proximal dos membros inferiores, espasmos dolorosos, coativação das musculaturas agonistas e antagonistas. Cerca de 68% dos casos de SPR são da forma clássica²⁻³.

Quanto à síndrome do membro rígido (SMR), ou SPR focal ou SPR segmentar, esta forma apresenta-se com acometimento apenas de um dos membros. A SPR focal possui frequência de cerca de 28% dos casos de SPR. Quando o quadro é mais disseminado e grave, com ocorrência de encefalomielite progressiva, fraqueza, mioclonias, denomina-se encefalomielite progressiva com rigidez e mioclonia (PERM)²⁻³.

A PERM foi descrita primeiramente por Campbell e Garland em 1956 em três pacientes exibindo rigidez axial e de membros, com mioclonia proeminente, acompanhada de sudorese profusa e hipertermia. Idade de início cerca da quinta ou sexta décadas de vida, de carácter insidioso, recidivante-remitente, com disfunção grave do tronco encefálico, disautonomia, além dos sintomas da SPR. A PERM se associa a anticorpos anti-receptor glicina- α 1 (anti-GlyR). Pode haver manifestação paraneoplásica (cerca de 20% dos casos). 25% dos pacientes necessita de ventilação respiratória invasiva e a mortalidade é de cerca de 40% dos casos ⁹.

Já a forma SPR-PLUS, apresenta-se com outros sinais e sintomas neurológicos além dos observados na SPR forma clássica, como além da presença de transtornos psiquiátricos. A presença de mioclonias também pode estar presente, denominando-se SPR mioclônica ^{2,3,9}.

Tabela 1 - Classificação da Síndrome da Pessoa Rígida

Classificações
1) <u>SPR Clássica</u>
2) <u>SPR Variante:</u>
<ul style="list-style-type: none"> • SPR Forma mioclônica • PERM • SPR forma Paraneoplásica • SPR-PLUS (epilepsia, transtornos psiquiátricos, transtornos da motricidade ocular, mioclonia)

Discussão sobre altos níveis de anti-GAD 65

Ac anti-GAD-65 está presente não apenas na SPR, mas também em outras doenças neurológicas autoimunes: epilepsia autoimune, ataxia cerebelar, encefalite límbica (LE), mioclônus, nistagmo, comprometimento cognitivo. Portanto, essas doenças relacionadas ao anti-GAD-65 são denominadas “Distúrbios do espectro de anticorpos GAD” (GAD-SD) ^{1-3,9}.

Em relação à epilepsia autoimune, o foco epileptiforme geralmente se origina no lobo

temporal. Há relatos de epilepsia musicogênica, sugerindo que pacientes com esta forma rara de epilepsia deveriam ser considerados para testes de anticorpos GAD-65. A idade de início dos sintomas foi mais precoce para a epilepsia. Isto indica que um diagnóstico prévio de epilepsia em um paciente que apresenta características de SPSP ou ataxia cerebelar pode ser uma pista para a autoimunidade neurológica GAD-65. A epilepsia autoimune, em geral, possui resposta medicamentosa refratária e baixa resposta ao tratamento imunológico ⁹.

A ataxia cerebelar afeta mais frequentemente a marcha, embora ataxia de membros e da fala também tenha sido relatada ⁹.

A LE trata-se de uma apresentação rara. Discute-se que pacientes com apresentações graves de LE podem ter tido menos acesso a avaliação neurológica por impossibilidade de locomoção a hospitais terciários ⁹.

Câncer diagnosticado dentro dos primeiros 5 anos após início dos sintomas é considerado paraneoplásico, ocorrendo em cerca de 5% dos casos associados a antifisina. Também há taxas mais altas de paraneoplasia em pacientes com ataxia cerebelar (11%) e LE (14%) ^{2,9}.

O comprometimento cognitivo, mielopatia ou disfunção do tronco cerebral associados ao Ac anti-GAD-65 denotam a autoimunidade neurológica GAD-65, todavia não ocorrem isoladamente, tratando-se de manifestações secundárias da doença. Isso reforça que pacientes com títulos elevados de Ac anti-GAD-65 com apenas comprometimento cognitivo, mielopatia ou disfunção do tronco cerebral devem ser cuidadosamente avaliados para diagnósticos diferenciais, uma vez que as apresentações isoladas não são típicas da autoimunidade neurológica GAD 65 ⁹.

GAD-SD possuem fatores de mau prognóstico: alto nível de Ac anti-GAD-65 > 500 nmol/L, presença de ataxia cerebelar, primeira avaliação do paciente afetado já com

escala funcional modificada de Rankin (Mrs) > 2 (isto é, com necessidade de apoio para deambulação)^{3,9}.

Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico diferencial para a SPR é amplo e inclui doenças do SNC, do sistema nervoso periférico (SNP), doenças sistêmicas^{1-3,9}.

São doenças do SNC que devem ser excluídas e que fazem diagnóstico diferencial com SPR: doença de Parkinson; atrofia de múltiplos sistemas; paralisia supranuclear progressiva; distonia focal ou generalizada; esclerose lateral primária e esclerose lateral amiotrófica; mielopatias de causas diversas; paraparesia espástica hereditária; síndrome neuroléptica maligna; encefalite e encefalomielite^{1-3,9}.

São casos que não acometem o SNC, mas se assemelham ao SPR, como a síndrome de Isaacs (também conhecida como síndrome da atividade contínua da fibra muscular); síndrome de Morvan; neuromiotonia e pseudomiotonia idiopática; paramiotonia; síndromes miotônicas; câimbras; síndrome de Schwartz-Jampel, tétano, neuropatia paraneoplásica e de outras etiologias; miopatias de etiologia diversas (inflamatória, congênita, endócrina e metabólica); espondilite anquilosante; artrites e hipertermia maligna^{1-3,9-10}.

Tratamento

O tratamento divide-se em medicamentoso e não medicamentoso. No primeiro, são prescritas drogas para alívio de sintomas e drogas imunoterápicas, modificadoras da doença. Já o tratamento não medicamentoso inclui: fisioterapia, psicoterapia, atividade física regular. Ambas as abordagens visam a melhoria da qualidade de vida do paciente, independência na realização das atividades de vida diária e tentativa da manutenção da capacidade laboral^{2,11}.

No grupo das medicações para alívio dos sintomas, dispõe-se de diazepam

(agonista dos receptores GABA-A), baclofeno (agonista dos receptores GABA-B). Outros benzodiazepínicos além do diazepam, tais quais clonazepam, alprazolam, lorazepam e temazepam podem ser utilizados como resposta GABA-A. O diazepam é especialmente eficaz no estado espástico, sendo a primeira escolha no tratamento sintomático da SPR. Em geral, inicia-se com diazepam 5-10mg e, conforme a aceitação do paciente, aumenta-se para o alvo de 40mg/d, que varia conforme a aceitação e resposta individual do paciente. Já o baclofeno, pode ser utilizado em doses orais, que variam de 10-60mg ao dia^{1-2,7}.

Algumas drogas antiepilépticas que aumentam a GABA têm sido usadas no tratamento sintomático da SPR. Em geral são utilizadas em associação com benzodiazepínicos. O valproato de sódio (300-600 mg ao dia em duas tomadas) tem sido bem tolerado e associado a bons efeitos; a gabapentina (300-900mg divididas em até três tomadas) também tem sido bem tolerada, porém com resposta moderada; a pregabalina (75-150 mg duas vezes ao dia) e, mais recentemente, o levetiracetam (500-1000 mg fracionado em duas vezes ao dia), tem se mostrado bastante promissor na redução da dor e dos espasmos, com benefício na marcha⁷.

Outros medicamentos que podem trazer benefícios incluem: a tizanidina (receptor $\alpha 2$ adrenérgico de ação central) e o dantroleno (relaxante muscular)⁷.

A toxina botulínica pode fornecer benefícios a curto prazo, principalmente em espasmos dolorosos proeminentes em uma extremidade (SPR focal) ou na coluna lombossacral, se refratário a outras medicações⁷.

Já no grupo dos fármacos usados para intervenção imunológica, há a finalidade de modificação da doença, que é imunomediada. São opções: imunoglobulina humana endovenosa (IVIg), plasmáférese (PLEX), rituximab, ciclofosfamida, micofenolato mofetil^{4,9,11}.

A IVIg tem sido documentada como eficaz no tratamento da SPR. Há redução da dor, melhora da funcionalidade, da marcha, da capacidade de realização das atividades de vida diárias e dos índices de qualidade de vida dos pacientes. A dose da IVIg é 2 g/kg, dividida em 2-5 dias consecutivos. A duração da eficácia após cada infusão mensal de IVIg varia de 4 a 5 semanas, e infusões repetidas podem ser necessárias, com dose de manutenção de 1 g/kg. A terapia de manutenção mensal de longo prazo para o manejo crônico de SPR não foi definida, portanto pode haver um uso excessivo crônico da IVIg^{7,11}.

A PLEX é opção terapêutica como associação a outras terapias. Está indicada em momentos de exacerbação dos sintomas em pacientes com SPR que já estão em tratamento otimizado com outras terapias imunomoduladoras. A frequência de complicações da PLEX são: infecção de corrente sanguínea (cerca de 5%), hipotensão (cerca de 5%), toxicidade por citrato (cerca de 2,5%), endocardite (cerca de 2,5%), trombose (cerca de 2,5%), hipoalbuminemia (cerca de 2,5%) e taquicardia (cerca de 2,5%). A infecção é provavelmente a complicação mais grave, sendo secundária ao próprio procedimento durante o qual o soro do paciente (imunoglobulinas) é substituído por uma solução isenta de imunoglobulinas. Além disso, a presença de catéter de diálise é um fator de risco para infecção de corrente sanguínea^{4,11}.

O rituximab (droga imunomoduladora) é composta por anticorpos monoclonais (IgG) que se liga especificamente ao antígeno CD20 de linfócitos B, produzindo citotoxicidade complemento-dependente e Ac dependente. O rituximab é indicado para casos refratários e nas formas graves de SPR. A maioria dos relatos da literatura se apresenta com resultados promissores, ainda sem estudos randomizados. A necessidade de infusão da

substância para aqueles que inicialmente responderam, permanece empírica. Nos pacientes que apresentam boa resposta e estabilidade, opta-se por aguardar novos sinais de agravamento da SPR que podem surgir entre 1-3 anos. Já nos pacientes que regridem os sintomas mais precocemente, em cerca de 6-8 meses, indica-se 2g a cada 6-12 meses ou 1g a cada 3-6 meses para garantir a estabilidade^{2,7,9,11}.

Outros imunoterápicos, como corticosteroides, micofenolato de mofetil, tacrolimus, azatioprina, ciclofosfamida e metotrexato podem ser utilizados isoladamente ou em associação, com resultados variáveis. A corticoterapia oral diária em doses imunossupressoras seria uma opção de baixo custo, porém o risco de DM I pode limitar o uso. Já a pulsoterapia mensal com metilprednisolona parece gerar bons resultados, no entanto carece de ensaios randomizados^{2,9,11}.

Prognóstico

O prognóstico é variável e depende da apresentação clínica inicial. Infelizmente, muitos pacientes apresentam-se como refratários à combinação de múltiplas terapias sintomáticas e imunológicas. A qualidade de vida é gravemente afetada em pacientes com SPR. A depressão possui um papel importante⁹.

A patogênese da Síndrome da Pessoa Rígida ainda não é totalmente elucidada. Apesar do mecanismo da perda imunomediada das vias inibitórias neuronais tenham sido elucidados, ainda é necessário compreender os fatores que contribuem no desenvolvimento de autoimunidade em pacientes com síndrome da pessoa rígida. Faltam estudos que aprofundem a compreensão das respostas das células T e B na SPR. Há incerteza sobre qual pode ser a melhor abordagem de tratamento para a SPR visto que faltam biomarcadores clínicos que se correlacionem com a incapacidade futura e com a resposta ao tratamento⁶.

OBJETIVOS

Relatar caso clínico de síndrome da pessoa rígida em um hospital terciário, descrever seus desfechos clínicos e o correlacionar com revisão da literatura acerca do presente tema.

MÉTODOS

Para a realização deste artigo de revisão foram utilizados artigos científicos encontrados nos bancos de dados on-line MEDLINE (EUA National Library of Medicine); PUBMED (National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Eletronic Library On-line).

Foram utilizados como descritores: "Autoimmunity"; "GAD65"; "Glutamic acid decarboxylase"; "Stiff person spectrum disorders"; "Stiff person syndrome; Clinical spectrum of high-titre GAD65 antibodies"

Como critério de seleção, foram analisadas informações nos artigos encontrados nos bancos de dados citados priorizando aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos, além da etiologia da SPR, alcançando-se o total de 11 artigos científicos utilizados.

RELATO DE CASO

Paciente de 53 anos, sexo feminino, relatou que em 2020 teve episódios esporádicos de perda súbita de consciência, sem pródromos. Em 2021, referiu episódios recorrentes e diários de tontura não giratória, sensação de instabilidade postural, dificuldade de mobilidade, quedas múltiplas vezes, apresentando 2 episódios de fratura de costela, além de referir sensação de fraqueza em quadril bilateralmente. Refere ter parado de trabalhar e foi permanecendo mais restrita em casa, com necessidade de auxílio do marido para deambular. No dia 09/09/22, apresentou quadro súbito de perda de força à direita, permanecendo internada por 8 dias,

com seqüela motora à direita dependente para atividades básicas, com início do uso de bengala de 4 pontas para deambular, sem diagnóstico definido, com prescrição de AAS, Rosuvastatina e Citalopram (por sintomas ansiosos importantes).

Em novembro de 2022, foi encaminhada para internação no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-FMO) de São Paulo. Houve ampla investigação (exames complementares detalhados a seguir, todos dentro da normalidade, inclusive com ENMG), sem diagnóstico definido, com possibilidade de quadro funcional não orgânico. Evolutivamente em 25/08/2023: a paciente retornou ao pronto-socorro referindo novos sintomas, com presença de espasmos musculares dolorosos, predomínio noturno, maior dificuldade para deambular, com um episódio de queda da própria altura após ter tido "rigidez" nas pernas após "flash" em fotografia, com queda importante. Teve fratura de ombro. Procurou neurologista externo, onde recebeu o diagnóstico de síndrome *Stiff-Person*, com dosagem de Ac anti-GAD > 2000. Foi encaminhada para internação e realização de imunoglobulina EV.

Como comorbidades prévias, a paciente apresentava hipotireoidismo e dislipidemia. Negava hipertensão arterial, diabetes mellitus (DM), acidentes vasculares cerebrais (AVC) ou infarto agudo do miocárdio (IAM) prévios. Negava tabagismo ou etilismo. Referia alergia a tramadol.

Referia cirurgias prévias: artrodese de C4-C6 por hérnia de disco com compressão medular há 10 anos; tireoidectomia parcial por nódulo suspeito; polipectomia retal há 13 anos.

Antecedentes familiares: pai falecido de cardiopatia. Mãe viva, sem comorbidades. Irmãos vivos, sem doenças neurológicas ou autoimunes. Filhos saudáveis.

Medicações de uso contínuo: diazepam 5mg 12/12h, gabapentina 300mg 12/12h, levotiroxina 150mcg/dia, rosuvastatina 10mg à noite.

Ao exame neurológico, paciente com espasticidade em tronco e em 4 membros, pior em membro inferior direito (MID), com postura distônica em pé direito, doloroso à mobilização. Força muscular grau IV globalmente, com queda não piramidal em membros superiores; reflexos tendinosos profundos com exaltação do patelar do MID, demais reflexos vivos nos 4 membros; reflexo cutâneo-plantar em flexão bilateral. Sensibilidade superficial e profunda preservada. Marcha espástica bilateral (pior à direita), com rigidez e robótica.

Na tabela 2, a seguir, constam os sinais vitais de entrada. Aos exames complementares, demonstrados na tabela 3 e nas figuras de 2 a 7, obteve-se Ac anti-GAD > 2000, além de ENMG (Estimulação repetitiva de 4 membros e paravertebral - 29/08/23) com atividade contínua de potenciais de ação de unidade motora em musculatura paravertebral, lombar, torácica e gastrocnêmio direito.

Tabela 2 - Sinais vitais de entrada

Descrição	Valores
Pressão arterial sistólica (mmHg)	110
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80
Frequência cardíaca (bpm)	99
Frequência respiratória (irpm)	16
Saturação de O ₂ em ar ambiente (%)	98

Apresentava como exames complementares:

Tabela 3 - Exames complementares em 1ª internação

Exames	Resultados
RNM de Crânio (06/11/22)	Raros focos de hipersinal na substância branca periventricular frontal esquerda, inespecíficos, sem determinar efeito expansivo sobre as estruturas adjacentes, mais comumente relacionados a focos de gliose.
RNM de Órbitas (06/11/22)	Formação nodular de 3 mm localizado na gordura intraconal superior lateral à direita, apresentando intensa impregnação pelo agente paramagnético, podendo representar hemangioma orbitário
RNM de Coluna Cervical (06/11/22)	Artrodese cervical. Protrusões discais em C2-C3 e C3-C4. Ausência de sinais de recidivas / remanescentes e lineares nos níveis C4-C5 e C5-C6. Pequenos abaulamentos discais nos níveis C6-C7 e C7-T1. Redução do canal vertebral no nível C2-C3. Não há alteração de sinal evidente na medula espinhal cervical.
RNM de Coluna Torácica (06/11/22)	Sem alterações significativas.

RNM - Ressonância nuclear magnética

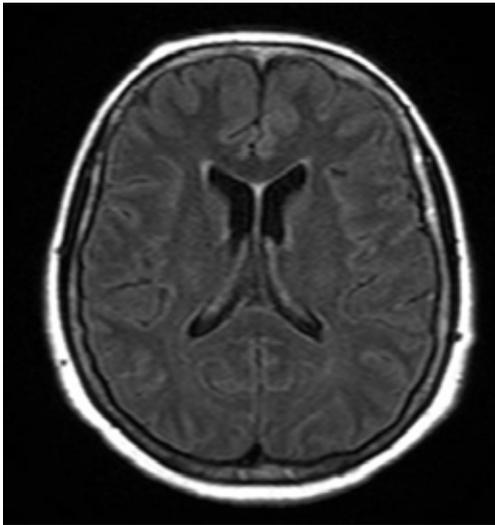


Figura 2 - RNM de Crânio

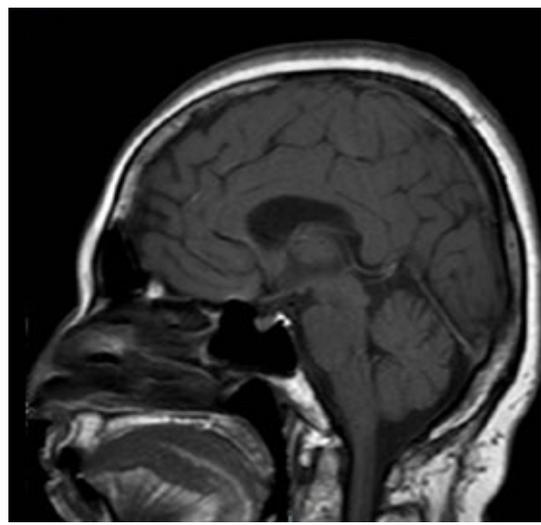


Figura 3 - RNM de Crânio (sagital)

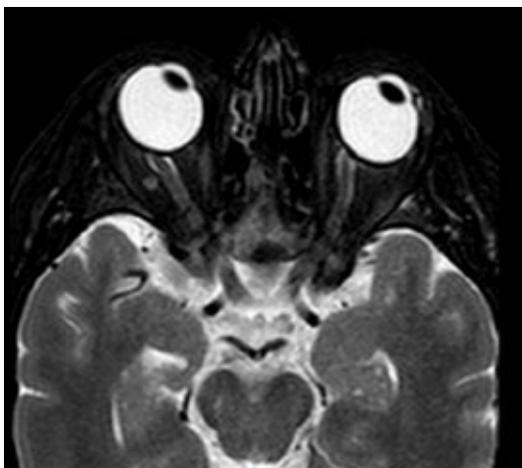


Figura 4 - RNM de Órbitas

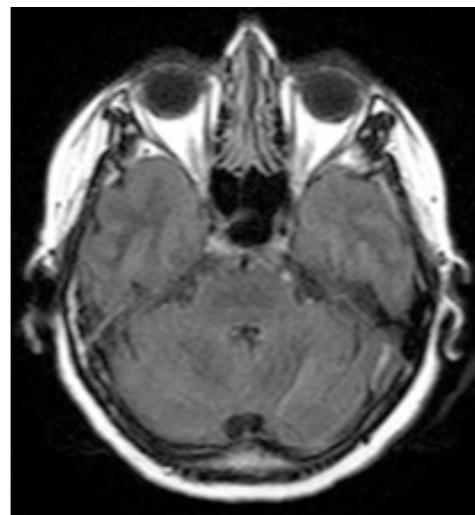


Figura 5 - RNM de Órbitas



Figura 6 - RNM de Medula Cervical



Figura 7 - RNM de Medula Cervical

A seguir estão os exames e seus resultados complementares (Tabelas de 4 a 8).

Tabela 4 - Exames externos

Exames	Resultados
Anti-GAD (Fev/2023)	Anti-GAD > 2.000
Exames laboratoriais	Anti-TPO 600 Anti-Acrh > 8
RNM de Coluna Lombossacra (07/04/22)	Cone medular de topografia, morfologia e intensidade de sinal normais. Abaulamento discal difuso L3-L4 e L4-L5, tocando a face ventral do saco dural, obliterando parcialmente as bases dos respectivos forames neurais. Discreta redução do calibre do canal vertebral em L3-L4 e L4-L5.
RNM de Coluna Cervical (12/09/22)	Artrodese com parafusos metálicos C4 a C6. Abaulamento discal C2-C3. Medula cervical com calibre e intensidade de sinais habituais.
RNM de Coluna Torácica (12/09/22)	Medula torácica com intensidade de sinal e calibre preservados

RNM - Ressonância nuclear magnética

Tabela 5 - Comparativo - Eletroneuromiografia de novembro/22 e de agosto/23

Exames	Resultados
ENMG (4 membros - 08/11/22)	O exame eletroneuromiográfico atual realizado evidenciou parâmetros dentro dos limites da normalidade nos nervos e músculos avaliados, ausência de polineuropatia / plexopatia / radiculopatia motora / miopatia / neuronopatia / distonia
ENMG (Estimulação repetitiva de 4 membros e paravertebral - 29/08/23)	Exame eletroneuromiográfico atual realizado nos quatro membros e musculatura paravertebral evidenciou atividade contínua de potenciais de ação de unidade motora em musculatura paravertebral, lombar, torácica e gastrocnêmio direito. Ausência de polineuropatia, plexopatia, radiculopatia motora, miopatia, neuropatia ou distonia.

RNM - Ressonância nuclear magnética/ ENMG - Eletroneuromiografia

Tabela 6 - Exames complementares em internação de agosto/2023

Exames	Resultados
EEG (29/08/23)	Eletroencefalograma digital em vigília e sonolência espontânea, sem anormalidades
US da tireoide (31/08/23)	Tireoidectomia parcial direita. Sinais de tireoidopatia difusa, com padrão ecotextural sugestivo de tireoidite
US da mama (31/08/23)	Exame sem anormalidades detectáveis pelo método
US Transvaginal (31/08/23)	Ovário direito não caracterizado (status pós cirúrgico?). Restante do exame sem alterações significativas evidentes
RNM de crânio (03/09/23)	Apagamento dos sulcos frontoparietais altos. Microangiopatia supratentorial incipiente (Fazekas 1). O restante do exame não demonstra alterações significativas.
TC de torax (03/09/23)	Estruturas ósseas preservadas. Fina lâmina de líquido pleural bilateral. Granuloma residual no lobo superior direito. Opacidades com aspecto em vidro fosco difuso por ambos os pulmões. Espessamento parietal brônquico difuso, sugerindo broncopatia inflamatória. Atelectasias laminares e subpleurais nos lobos inferiores bilaterais. Traquéia e brônquios principais pérvios. Estruturas vasculares tóxicas, de calibre preservado. Não há evidências de linfonodomegalias mediastinais

Exames	Resultados
TC de abdomen (03/09/23)	Observa-se espessamento parietal do estômago. Fígado de topografia, morfologia e dimensões normais. Não há sinais de dilatação das vias biliares. Vesícula biliar de dimensões reduzidas. Baço, pâncreas e adrenais sem particularidades. Rins de topografia, morfologia e dimensões normais, com realce satisfatório, sem cálculos, hidronefrose, exibindo cistos simples bilaterais medindo até 1,9 cm e o superior à esquerda. Veia renal esquerda retroaórtica (variação anatômica). Hérnia umbilical com protrusão de gordura e colo de 0,7 cm. Ausência de processo inflamatório ou obstrutivo de alças intestinais. Não há evidências de linfonodomegalias, líquido livre ou coleções na cavidade abdominal / pélvica. Bexiga de topografia e capacidade normais, exibindo paredes lisas e regulares, com sonda e gás no seu interior. Útero e anexos de aspecto tomográfico habitual. Alterações ósseas degenerativas. Observa-se imagem sugestiva de fratura consolidada no ramo posterior do púbis à direita. Correlacionar com dados clínicos
US de rins e vias urinárias (12/09/23)	Pequeno cisto renal à esquerda. Baço não caracterizado (subcostal de pequenas dimensões?). Restante do exame sem alterações significativas evidentes.

EEG - Eletroencefalograma/ US - Ultrassonografia/ RNM - Ressonância nuclear magnética/ TC - Tomografia computadorizada

Tabela 7 – Exames laboratoriais da admissão 27/08/23

Exames	Resultado (valor de referência)
Hemoglobina	11,8 (11,5-14,9 g/dL)
Hematócrito	35,4% (35-45 %)
VCM	84 (80-100 fL)
HCM	29,1 (27,5-33,2 pg)
Leucócitos	11.690 (4500-11000/mm ³)
Plaquetas	388 mil (163 mil-343 mil/mm ³)
Proteína C reativa	0,45 (< 0,5 mg/dL)
Creatinina	0,5 (0,5-1,1 mg/dL)
Ureia	28 (10-50 mg/dL)
Sódio	136 (135-145 mEq/L)
Potássio	3,8 (3,5-5 mEq/L)
Cálcio iônico	1,29 (1,17 a 1,43 mmol/L)
Magnésio	1,6 (1,9-2,5 mg/dL)
DHL	142 (140 a 271 U/L)

Tabela 8 - Exames laboratoriais da internação

Exames	Resultados
Urina I	Nitrito negativo Leucócitos 8.000 hemácias 1.000 Urocultura: negativa
Sorologias	HIV, Sífilis, Hepatite C e B: não reagentes
Metabólico	Vitamina B12 503 Ácido Fólico 11,8 TSH <0,01 T4L 2,21 VLDL 24 LDL 57 HDL 26 Colesterol total 106 Trigl. 149 HbA1C 5,5% BT 0,47 Vit D 25,7 PTH 31,7 Pi 4,4 BD 0.08 TGP 45 TGO 32
Reumatológico	VHS 40 Fator reumatóide 14,6 FAN, Anti SSB, SSA, Anti SM, Anti RNP: Não reagentes SCL-70 22.000: sem repercussão clínica (sem esclerodermia).
Culturas	Sangue: Aeróbia, anaeróbia e fungo negativa
Imunoglobulinas	Imunoglobulina E 144 Imunoglobulina A 416 Imunoglobulina G 2830 Imunoglobulina M 98.
Imunofenotipagem	CD19 2688 (36%) Linfócitos totais 7925 Leucócitos totais 16.367 CD20 16.580 mm ² Lin T Auxiliar CD4 7925 Lin T CD4 3519 Lin T CD8 16.367
Líquor	límpido, pressão de abertura de 6 mmHg Leucócitos 5 Hemácias 1 Proteínas 24 Glicose 69 Lactato 15,86 Pesquisa de fungo negativa Cultura negativa Sífilis negativo.
Hematológico:	Ferro 157 Ferritina 99 CTF 293 IST 53,58 Reticulócitos 3,3. DHL 111.

Diante do quadro, foram aventadas as seguintes hipóteses diagnósticas:

- Síndromico: Síndrome Piramidal de Liberação
- Topográfico: Interneurônios inibitórios
- Nosológico: Autoimune
- Etiológico: Síndrome da Pessoa Rígida

O tratamento realizado foi: pulsoterapia D3/3 (06/09/23 a 08/09/23); imunoglobulina 25g por dia por 5 dias (D1 29/08/23 e D5 02/09/23); rituximab 1ª dose 12/09/23, 2ª dose 29/09/23; diazepam em dose 5-5-10mg; baclofeno 10mg 12/12h e sertralina 50mg 1 vez de manhã.

CONCLUSÃO

O presente estudo baseia-se em uma revisão da literatura e um relato de caso acerca da síndrome da pessoa rígida em um hospital terciário do estado de São Paulo.

Conforme exposto, a doença é associada a altos níveis do Ac anti-GAD 65, espasmos

Acompanhada, após a alta hospitalar no Ambulatório de Transtornos do Movimento em 04 de outubro de 2023, paciente referiu melhora importante dos sintomas, ainda que com necessidade de uso de apoio para deambulação. Seguiu com as medicações: diazepam 5mg (1-1-2), gabapentina 300mg 12/12h, levotiroxina 150mcg/dia, rosuvastatina 10mg à noite, sertralina 50mg/dia, baclofeno 10mg 12/12h, vitamina D 7000ui/sem, calcio 1cp/dia. Realizada 2ª infusão de rituximab em 29/09/23, com programação de nova infusão em 6 meses. Retorno ambulatorial a cada 4 meses.

musculares dolorosos, espasticidade da região lombar, com associação relevante de sintomas psiquiátricos, geralmente início dos sintomas a partir da quarta década de vida, predomínio no sexo feminino, assim como a paciente do relato.

A paciente referida apresentava espasmos musculares, em ambos os membros inferiores, a eletroneuromiografia demonstrou coativação contínua de agonistas e antagonistas das musculaturas paravertebrais e de membros inferiores proximais, além do alto nível de anti-GAD 65 (>2.000). Associado a todo o quadro, houve importante transtorno ansioso da paciente, além de presença de hipotireoidismo. Portanto, trata-se de um caso de síndrome da pessoa rígida plus.

Após o diagnóstico de síndrome da pessoa rígida, deve-se instituir prontamente o tratamento, o que ocorreu no caso da paciente em questão. Foi iniciada terapia sintomática com diazepam, gabapentina, além de iniciada terapia imunomodificadora da

doença com pulsoterapia: metilprednisolona 1g por 3 dias (06/09/23 a 08/09/23), imunoglobulina (2g/kg em 5 dias), rituximab (1ª dose em 12/09/23, 2ª dose 29/09/23, com programação de 1g a cada 6 meses), além de fisioterapia e fisioterapia. Portanto, a paciente recebeu terapia padrão ouro, conforme visto na revisão bibliográfica sobre o tema.

A paciente seguiu no ambulatório de Transtornos do Movimento da Neurologia do hospital, com melhora dos sintomas, ainda que com a necessidade de apoio para deambulação por meio do uso de bengala. O que corrobora com os artigos utilizados na revisão que descrevem o prognóstico reservado da doença, com possível apresentação de perda funcional do paciente mesmo com uso de terapia otimizada.

REFERÊNCIAS

1. Tsiortou P, Alexopoulos H, Dalakas MC. GAD antibody-spectrum disorders: progress in clinical phenotypes, immunopathogenesis and therapeutic interventions. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211003486.
2. Lino VC. Síndrome da pessoa rígida: avaliação de 14 pacientes [Dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina; 2016.
3. Budhram A, Sechi E, Flanagan EP, Dubey D, Zekeridou A, Shah SS, et al. Clinical spectrum of high-titre GAD65 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(6):645-54.
4. Czempik PF, Gawryluk J, Wiórek A, Krzystanek E, Krzych ŁJ. Efficacy and safety of therapeutic plasma exchange in stiff person syndrome. *Open Med*. 2021;16(1):526-31.
5. Nasri A, Gharbi A, Ouali U, Mrabet S, Souissi A, Jomli R, et al. Psychiatric Symptoms in Stiff-Person Syndrome: a systematic review and a report of two cases. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2023;64(2):183-91.
6. Newsome SD, Johnson T. Stiff person syndrome spectrum disorders; more than meets the eye. *J Neuroimmunol*. 2022;369:577915.
7. Dalakas MC. Stiff-person Syndrome and GAD Antibody-spectrum Disorders: GABAergic Neuronal Excitability, Immunopathogenesis and Update on Antibody Therapies. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):832-47.
8. Caffrey D, Finn CT, Song SM, Burton F 3rd, Arsan C. Stiff-Person Syndrome and Psychiatric Comorbidities: a systematic review. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2021;62(1):3-13.
9. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Stiff-person syndrome: insights into a complex autoimmune disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(8):840-8.
10. Hicken J, Ramirez D, Rigby M, Minasian A. Stiff-Person Syndrome: Seeing Past Comorbidities to Reach the Correct Diagnosis. *Case Rep Neurol Med*. 2021;2021:6698046.
11. Dalakas MC. Therapies in Stiff-Person Syndrome: Advances and Future Prospects Based on Disease Pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(3):e200109.

Meningoencefalite tuberculosa: da prevenção às complicações

Tuberculous meningoencephalitis: from prevention to complications

Erick Dupont, Ana Flávia Pincerno Pouza
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 doença que permeia a vida humana há milênios. Causada por uma micobactéria, sua porta de entrada no corpo humano usualmente se dá via sistema respiratório, especialmente pelos pulmões. Uma vez estabelecida no hospedeiro, é capaz de gerar uma gama de diferentes apresentações, indo de infecções latentes e indolentes até manifestações sistêmicas e agressivas. Apesar de sua relevância na saúde global, mesmo com as novas tecnologias do mundo moderno, seu tratamento ainda permanece um desafio. Na presente revisão estudar-se-á a doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, abrangendo desde seus aspectos mais básicos até o relato de caso de uma das suas manifestações mais mortais: a meningite tuberculosa. **Objetivo:** Revisar a ampla gama de fenótipos clínicos que esta doença apresenta, bem como trazer atualizações sobre as últimas novidades em seu diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Descritores: Tuberculose; Tuberculose Meníngea; Meningoencefalite.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is a disease that has permeated human life for millennia. Caused by a mycobacterium, its usual entry point into the human body is through the respiratory system, especially the lungs. Once established in the host, it is capable of generating a range of different presentations, from latent and indolent infections to systemic and aggressive manifestations. Despite its relevance in global health, even with the new technologies of the modern world, its treatment still remains a challenge. In this review, the disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* will be studied, covering from its most basic aspects to a case report of one of its most deadly manifestations: tuberculous meningitis. **Objective:** To review the wide range of clinical phenotypes that this disease presents, as well as provide updates on the latest developments in its diagnosis, treatment, and prognosis.

Keywords: Tuberculosis; Tuberculosis, Meningeal; Meningoencephalitis.

Correspondência:

Erick Dupont
E-mail: dupont.erick@gmail.com
Data de submissão: 11/12/2023
Data de aceite: 17/06/20234

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

Apesar de já ser conhecida e estudada há séculos, a tuberculose continua a ser uma das infecções mais frequentes na humanidade. Estima-se que seus primeiros relatos de infecção tenham ocorrido há cerca de 5000 anos a.c. em comunidades egípcias. Desde então, mesmo com os avanços tecnológicos, seu controle nunca foi atingido ¹⁻².

A tuberculose é uma doença infecciosa causada por um subtipo especial de bactérias conhecidas como micobactérias ³. Estes organismos são assim classificados pois, assim como os fungos, possuem uma taxa de crescimento lento, se diferenciando das bactérias em geral ⁴.

Os bacilos (forma que o agente da tuberculose apresenta à microscopia eletrônica) adentram o hospedeiro por via inalatória, atingindo seu órgão-alvo, que é o pulmão ⁵. Uma vez lá, a depender das circunstâncias encontradas, a presença do bacilo pode evoluir para forma latente, infecção localizada, disseminação ou até mesmo cura espontânea ⁶.

Na situação em que o bacilo é capaz de infectar o hospedeiro, a forma mais comum de apresentação é a tuberculose pulmonar, a qual também é a responsável por disseminar novos microrganismos para infecção de outros indivíduos ⁴. Entretanto, não raros são os casos em que o bacilo é capaz de vencer as barreiras de defesa pulmonares e se alojar nos mais diversos tecidos de todo o corpo humano.

Das formas de tuberculose extrapulmonares, merece destaque especial o seu acometimento do sistema nervoso central, mais comumente representado pela meningite ⁵. Apesar de pouco frequente, a meningite tuberculosa representa a forma mais letal de infecção pelo bacilo da tuberculose, mantendo até hoje altas taxas de morbimortalidade.

É neste contexto que o presente trabalho abordará o caso de uma paciente com o diagnóstico de meningite tuberculosa, explorando suas particularidades e desafios.

OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo explorar as características clínicas, laboratoriais e de neuroimagem da meningoencefalite tuberculosa, assim como a investigação diagnóstica e a conduta terapêutica. Traz, como exemplo, um relato de caso com complicações clínicas associadas à doença de base.

MÉTODOS

Os dados apresentados nesta revisão foram coletados de estudos publicados no PubMed até novembro de 2023. Os termos usados para a pesquisa foram: “Meningite tuberculosa”, “Meningoencefalite” e “Tuberculose”. Foi feito o relato de caso de uma paciente que esteve internada no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” – HSPE – FMO de São Paulo, em junho de 2023 após o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo familiar da paciente que autorizou o relato do caso clínico.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino de 50 anos apresenta quadro de cefaleia inédita. Era holocraniana, de caráter progressivo até atingir média intensidade, associada a mal-estar inespecífico e prostração. Após 07 dias sem melhora do quadro, buscou atendimento médico, com relato de ter sido liberada após realização de tomografia de crânio. Mais 07 dias se passaram, agora paciente mais sonolenta e com ptose completa no olho esquerdo. Buscou atendimento novamente, sendo evidenciado PCR 71 e VHS 21, o que motivou sua internação para investigação.

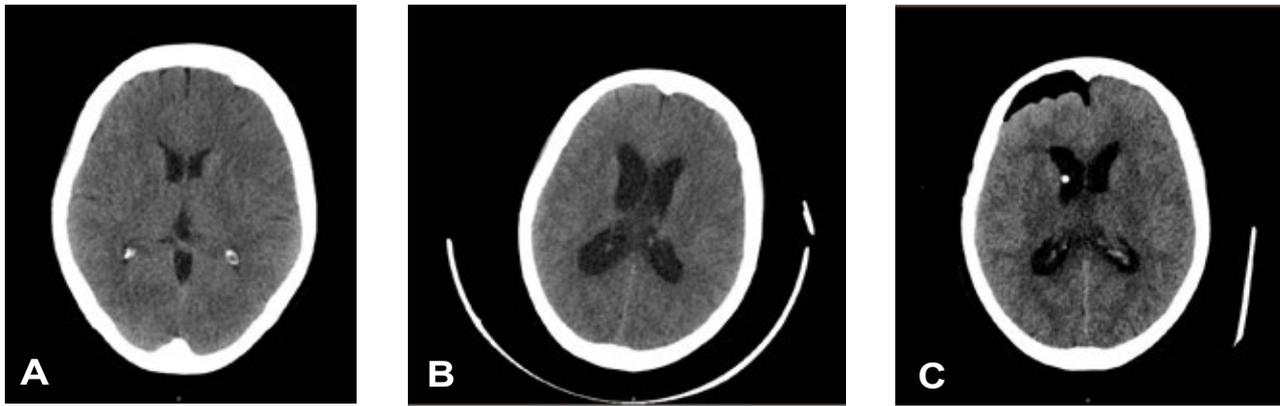


Figura 1 - Tomografias computadorizadas de crânio seriadas. **A** - Imagem realizada antes da admissão, quando paciente tinha cefaleia constante (nota-se apagamento dos sulcos, denotando possível edema cerebral difuso). **B** - Imagem realizada à época da internação, mostra hidrocefalia comunicante. **C** - Imagem mostra controle após passagem de derivação ventricular externa.

Durante todo o período pré-hospitalar, a paciente não apresentou tosse nem febre. Não era portadora de nenhuma outra afecção, sem medicações de uso contínuo. Único contactante com tuberculose foi há cerca de 15 anos por meio irmão lúpico. Além disso, o marido afirmava que a própria paciente já havia tido tuberculose em algum período de sua vida, mas não sabia informar sobre o tratamento.

À admissão, paciente encontrava-se sonolenta e com paresia completa do terceiro nervo craniano esquerdo. A tomografia de crânio revelou moderada hidrocefalia aguda comunicante. Foi encaminhada para abordagem cirúrgica de urgência. No procedimento, após alocação de uma derivação ventricular externa (DVE) e um monitor de pressão intracraniana, foi transferida à unidade de terapia intensiva e extubada logo após o procedimento.

A análise do líquido cefalorraquidiano de coleta perioperatória está na tabela 1.

Tabela 1 - Resultados seriados da análise do líquido

	Citologia	Proteína	Glicose	Lactato	ADA
1º	4	114	34	54	5
2º	39 (90% neutrófilos)	167	60	68	-
3º	10 (50% linfócitos)	87	51	-	6,4
4º	76 (91% linfócitos)	217	28	-	-
Referências	< 4	< 45	> 45	< 24	< 9

ADA - Adenosina transaminase. O 1º coletado à admissão. O 2º, após intervenção cirúrgica. O 3º, após introdução dos tuberculostáticos. O 4º, pós meningite bacteriana.

Logo em seguida, após estabilização, paciente realizou exame de ressonância nuclear magnética de crânio (Figura 2). Nela foi vista uma exuberante meningite cisternal, caracterizada por espessamento das meninges na base do crânio que apresentavam captação do contraste administrado.

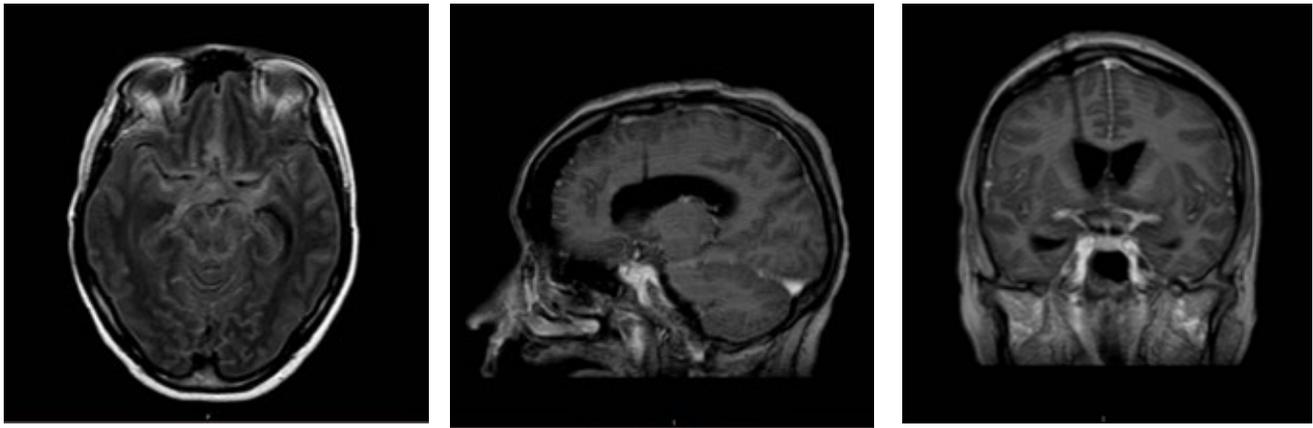


Figura 2 - Ressonância magnética de crânio, da esquerda para direita, nas sequências axial FLAIR, sagital e coronal T1 pós-gadólíneo. Observa-se aumento de sinal meníngeo nas cisternas da base, inclusive com captação de contraste.

A tomografia de tórax realizada (Figura 3) mostrou acometimento difuso do parênquima pulmonar bilateral por diminutos focos esbranquiçados, que caracterizava um padrão miliar, comumente visto em formas de tuberculose.

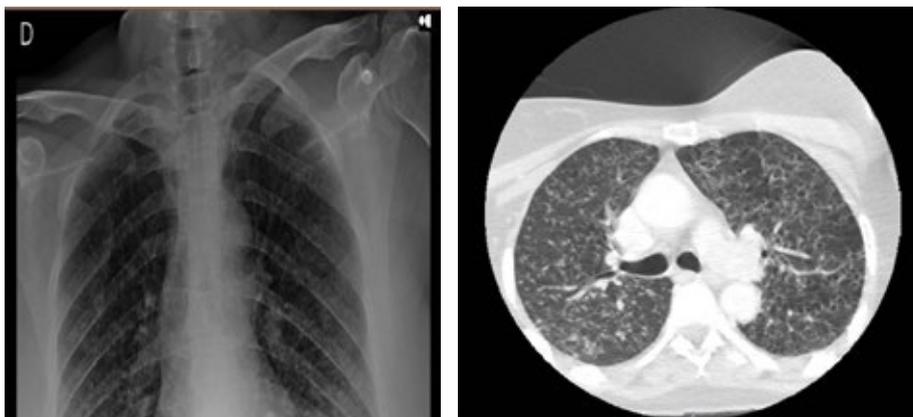


Figura 3 - Da esquerda para direita, radiografia de tórax e tomografia computadorizada de tórax. Verifica-se o padrão miliar de acometimento pulmonar pela tuberculose.

Com os presentes dados, a meningite tuberculosa mostrou-se como principal hipótese diagnóstica do caso. Optado então por início de tratamento empírico com o esquema RIPE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol) associado com corticoterapia.

Para confirmação diagnóstica, o material do líquido foi enviado para cultura de micobactérias (tabela 2). Paralelamente, o líquido também foi testado para tuberculose por meio do Genexpert (figura 4), que revelou um resultado positivo poucos dias após a internação.

Tabela 2 - Resultados das culturas do líquido para micobactéria. Primeira coleta positiva, e a segunda, em uso de terapia antimicrobiana, negativa.

Data	Cultura de micobactéria líquido
23/06	Positiva
28/06	Negativa

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS - DETECÇÃO POR PCR		Resultados Anteriores		Valor de referência
Material: <i>DIVERSOS</i> Método: <i>RT-PCR em tempo real, GeneXpert</i>				
RESULTADO	DETECTADO	---	---	NÃO DETECTADO
Carga bacteriana: MUITO BAIXA				
Resistência a rifampicina: NÃO DETECTADA				
<p>NOTA(1): A sensibilidade e a especificidade deste teste foram avaliadas em estudo multicêntrico [Boehme et al, N Engl J Med 2010;363(11):1005-1015]. A sensibilidade média para detecção de <i>M. tuberculosis</i> em amostras de escarro com baciloscopia positiva foi de 98,2% enquanto para amostras com baciloscopia negativa foi de 72,5%. A especificidade média para detecção de <i>M. tuberculosis</i> foi de 99,2%. A sensibilidade e a especificidade médias para detecção da resistência à rifampicina foram respectivamente 97,5% e 98,1%.</p> <p>NOTA(2): Este teste é específico para o Complexo <i>M. tuberculosis</i>, que compreende as espécies <i>M. tuberculosis</i>, <i>M. bovis</i>, <i>M. africanum</i>, <i>M. caprae</i>, <i>M. microti</i>, <i>M. canettii</i>, <i>M. pinnipedii</i>, <i>M. mungi</i> e <i>M. orygis</i>.</p> <p>Exame realizado em intercâmbio com Laboratório Fleury.</p>				

Figura 4 - Resultado do teste que realizou a detecção do material genético do *Mycobacterium tuberculosis* no líquido.

Apesar do tratamento farmacológico ter sido prontamente instituído, a paciente apresentou evolução desfavorável. Evoluiu com rebaixamento do nível de consciência e necessitou de outra intubação orotraqueal. Tolerou o fechamento da DVE, porém uma semana após sua retirada precisou iniciar tratamento para meningite bacteriana associada. Durante a intubação, não mais apresentou melhora do sensório que permitisse sua extubação, sendo então traqueostomizada duas semanas após sua intubação. Por conta do longo período que precisou permanecer acoplada ao ventilador, desenvolveu pneumonia associada à ventilação, contribuindo ainda mais para sua deterioração clínica.

Devido ao despertar patológico que teve após retirada da sedação, realizou nova tomografia de crânio (Figura 5). Nela foram vistas diversas áreas hipodensas em núcleos da base e possivelmente em tronco, isquemias provocadas pela vasculite ocorrida por todo o processo inflamatório local. Ademais, evoluiu também com paresia completa do terceiro nervo craniano direito.

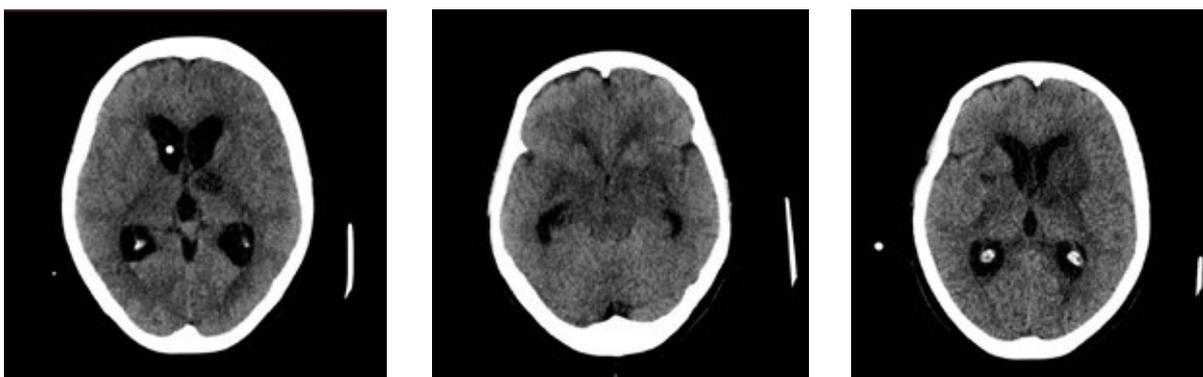


Figura 5 - Tomografia computadorizada de crânio em cortes axiais. Observa-se as diversas áreas hipodensas em núcleos da base, que corresponde a isquemias secundárias à vasculite cisternal causada pelo processo inflamatório.

Em seu melhor período a paciente conseguiu responder a comandos simples com ligeiros movimentos em membro superior esquerdo. Neste contexto, paciente recebeu alta da unidade de terapia intensiva para leito de enfermaria aos cuidados da Infectologia.

Poucos dias após, apesar de cuidados clínicos otimizados, a paciente evoluiu para postura de descerebração aos estímulos dolorosos. A partir daí foi optado por focar no conforto da paciente

em detrimento de medidas invasivas. No dia seguinte após essa definição, a paciente apresentou episódio de broncoaspiração em grande quantidade que a levou a óbito, menos de um mês após sua internação. A tabela 3 mostra os exames relevantes para o caso.

Tabela 3 - Exames relevantes ao caso que auxiliaram na definição diagnóstica.

Exames	Resultados
Líquor	Negativos: bacterioscopia, VDRL, cultura de fungo, cultura aeróbia, pesquisa de fungos e pesquisa de células neoplásicas
Sangue	Negativos: Sorologias para HIV, HBV, HCV, HTLV, CMV, EBV, HZV, HSV toxoplasmose, e sífiis Cultura para micobactérias negativa
Secreção traqueal	Negativos: BAAR e cultura micobactérias

DISCUSSÃO

Apesar de conhecida há diversos anos, a meningite tuberculosa continua com taxas de morbimortalidade extremamente altas, que pode chegar até mais de 50% em alguns estudos ^{1,7}. Mesmo em países desenvolvidos, onde há maior disponibilidade de recursos, seu reconhecimento precoce continua sendo um desafio devido aos sintomas inespecíficos ⁸.

Para melhorar este cenário, diversos pontos podem ser abordados, os quais serão discutidos a seguir.

Prevenção

Por ser uma doença grave e com curso agressivo, uma das melhores armas encontra-se na prevenção da infecção ⁹. Para tanto, dispõe-se da vacinação com o Bacilo de Calmette-Guérin, conhecida no Brasil como BCG ^{7,10}.

A vacina é composta por um bacilo da tuberculose com infectividade atenuada. É capaz de gerar uma reação inflamatória sem de fato infectar o indivíduo ¹¹. Apesar de não prevenir que uma pessoa vacinada seja infectada pelo bacilo no futuro, possui papel extremamente importante na prevenção de casos graves da doença, como é o caso da meningite tuberculosa ².

No Brasil, esta vacina está disponível no Sistema Único de Saúde de maneira gratuita,

englobada no programa nacional de vacinação ¹². Idealmente deve ser administrada em todos os bebês logo após o nascimento, desde que apresentem peso maior que 2000g ¹¹.

Esta vacina possui importância especialmente em países onde a taxa de novas infecções por tuberculose é alta, como é o caso do Brasil ¹. Além disso, pessoas com exposição de risco, condição de trabalhadores da saúde, também possuem indicação para imunização ⁹.

Suspeição

Na medicina, a tuberculose é conhecida como a grande mimetizadora. Além de poder causar infecção nos mais diversos tecidos do corpo humano, pode apresentar uma miríade de formas diferentes ^{8,11}.

Em se tratando do quadro pulmonar, que é o mais comum, a presença do bacilo pode se passar por infecção curada, cicatriz latente, infecção localizada e infecção disseminada ⁷. Cada uma dessas apresentações possui características próprias, parecidas com outras doenças comuns na medicina.

Portanto, por falta de características específicas iniciais, para tratar a tuberculose de forma adequada e precoce, precisa-se de um grande grau de suspeição ¹³. Em se tratando do Brasil, onde a taxa de presença do bacilo na

população é alta, a possibilidade de infecção tuberculosa sempre deve estar entre os diagnósticos diferenciais.

No caso apresentado, relata-se paciente com cefaleia e sinais de alarme ⁵. Apesar da ausência de sinais sistêmicos que chamassem atenção, uma cefaleia fora do padrão habitual e com tamanho comprometimento da funcionalidade deve ser suficiente para sua internação com brevidade, sem que precisasse vir ao hospital por diversas vezes.

Ademais, à admissão a paciente já apresentava complicações da infecção, que era a paresia de nervo craniano associada à hipertensão intracraniana.

Diagnóstico precoce

Aqui encontra-se uma das maiores frustrações desta doença. Seu diagnóstico preciso ainda se baseia em técnicas antigas cujos resultados levam um tempo demasiadamente longo para a conclusão ².

O padrão-ouro ainda consiste na cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*. Infelizmente, por características próprias do organismo, um resultado positivo pode demorar semanas ¹. Já que normalmente o paciente não possui tanto tempo a seu dispor, outros métodos foram desenvolvidos.

O algoritmo diagnóstico inicia-se com a punção lombar. A primeira alteração pode ser encontrada na pressão de abertura, que pode vir aumentada ⁴. Quando o líquido cefalorraquidiano é analisado, obtêm-se algumas alterações características⁷. Geralmente encontra-se pleocitose moderada de até 100 células, juntamente com hiperproteinorraquia (entre 50 e 300) e glicose moderadamente consumida (abaixo de 60) ¹⁴. Outros dados também podem dar pistas do diagnóstico, como lactato aumentado e valores de ADA (adenosina deaminase) acima de 8 ².

Técnicas de visualização direta do micro-organismo costumam ter baixo rendimento. Um dos motivos é que os bacilos comumente encontram-se em pequena quantidade no líquido, além de necessitar de grandes volumes de material para análise.

Recentemente, uma das técnicas mais modernas desenvolvidas baseia-se na detecção de material genético do bacilo por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) ⁴. Esta técnica ficou conhecida como Genexpert, que consegue fornecer resultados positivos dentro de algumas horas após o início da análise. A paciente teve acesso a este teste, o que fez com que o diagnóstico mais rápido permitisse um tratamento mais adequado ⁶.

Combinação terapêutica

Uma vez suspeitado, o tratamento para tuberculose deve ser iniciado. Esta máxima é válida por dois motivos. O primeiro é que, principalmente na meningite, a tuberculose é muito agressiva, necessitando de intervenção com brevidade. O segundo ponto refere-se ao abordado no tópico anterior. O diagnóstico de certeza pode demorar muitas semanas, especialmente se métodos mais modernos não estiverem disponíveis no serviço ^{10,13}.

Atualmente, a terapia para tuberculose varia de acordo com a idade.^[1] Em pacientes acima de 10 anos, o tratamento consiste em uma combinação de medicamentos conhecida como esquema RIPE: Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol. Em pacientes menores de 10 anos geralmente o Etambutol não é usado pelo risco de neurite óptica ³.

Este esquema é mantido, no caso de acometimento meníngeo, por pelo menos 2 meses. Após isso, geralmente a Rifampicina e Isoniazida são mantidas por mais 7 a 10 meses³.

Vale ressaltar que este esquema de medicamentos possui diversos efeitos colaterais, sendo o principal deles a toxicidade

hepática. Devido a isso, não raramente o esquema é alterado, algumas medicações são substituídas para melhor tolerância do paciente¹⁵⁻¹⁶.

Além disso, pela meninge se tratar de tecido muito nobre, altamente vascularizado e com reação inflamatória exuberante, a corticoterapia costuma ser adicionada no início do tratamento⁶. Tal medida visa tentar conter a resposta imune do organismo, e evitar assim uma inflamação exagerada que poderia causar ainda mais danos ao paciente¹².

Suporte especializado

Na maioria dos casos, apesar do diagnóstico e tratamento adequados, o paciente evolui de maneira desfavorável com diversas complicações clínicas¹⁵. A paciente retratada apresentou as principais delas:

- Paralisia de nervos cranianos: a exuberante reação inflamatória que predomina na base do crânio e compromete os nervos cranianos¹⁴.
- Além disso, o próprio aumento da pressão intracraniana pode contribuir para o quadro.
- Hidrocefalia comunicante: analogamente, os detritos da inflamação impedem a correta reabsorção do líquor, culminando em seu acúmulo^{6,16}.
- Complicações relacionadas às abordagens cirúrgicas: após drenagem da hidrocefalia ou monitorização da pressão intracraniana, não é incomum a ocorrência de infecções, como meningite ou meningoencefalite bacterianas¹².
- Vasculite: os grandes vasos da base do crânio são particularmente afetados pela reação inflamatória local, o que altera sua anatomia e funcionalidade.
- Isquemia cerebral: como consequência da vasculite, o suprimento sanguíneo pode ser interrompido, e causa infartos cerebrais,

principalmente em núcleos da base e tronco cerebral¹⁷.

- Abscessos: quando não restrito somente à meninge, o processo inflamatório/infeccioso pode se alocar no parênquima e favorecer a formação de abscessos¹⁶.

Monitoramento a longo prazo

Após o tratamento hospitalar intensivo, o paciente pode ser desospitalizado para completar os demais meses de tratamento em instituição de menor complexidade.

Conforme evidenciado, a meningite tuberculosa possui uma grande agressividade; geralmente deixa sequelas irreversíveis nos pacientes que sobrevivem à infecção¹⁴. Na maior parte dos casos seguirão suas vidas com cuidados frequentes de saúde e grandes debilidades, gerando importante impacto econômico e social.

CONCLUSÃO

A meningite tuberculosa no Brasil continua a representar um desafio significativo para a saúde pública, com casos graves que, infelizmente, resultam em desfechos trágicos, como o óbito de pacientes jovens. A fusão desses elementos destaca a importância crucial de estratégias preventivas, diagnóstico precoce e tratamento eficaz para combater essa manifestação severa da tuberculose.

De acordo com dados do Ministério da Saúde do Brasil, a incidência de casos de tuberculose no país é ainda considerável, e contribui para o cenário desafiador da meningite tuberculosa. Estatísticas revelam que, embora a tuberculose tenha uma incidência mais elevada em adultos, a faixa etária de jovens e adolescentes não está isenta dessa ameaça.

A demora no diagnóstico compromete a eficácia do tratamento, e resulta em evolução

rápida e fatal da doença. Essa triste realidade destaca a necessidade premente de melhorar a capacidade dos profissionais de saúde em reconhecer os sinais da meningite tuberculosa, bem como de conscientizar a população sobre a importância da busca imediata por assistência médica diante de sintomas sugestivos.

Além disso, o acesso desigual aos serviços de saúde e as disparidades socioeconômicas contribuem para a vulnerabilidade de certos grupos populacionais. O enfrentamento eficaz da meningite tuberculosa no Brasil exige não apenas investimentos em infraestrutura de saúde, mas também abor-

dagens que levem em conta as desigualdades estruturais que perpetuam a disseminação da tuberculose.

Neste contexto, é essencial intensificar os esforços para ampliar a cobertura de vacinação contra a tuberculose, promover campanhas de conscientização e fortalecer a capacidade de diagnóstico em todos os níveis do sistema de saúde. Somente por meio de uma abordagem integrada e abrangente será possível reduzir a incidência da meningite tuberculosa e melhorar os desfechos clínicos, especialmente entre os jovens, que representam uma parcela significativa da população afetada.

REFERÊNCIAS

1. Silva GD, Guedes BF, Junqueira IR, Gomes HR, Vidal JE. Diagnostic and therapeutic approach to chronic meningitis in Brazil: a narrative review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80(11):1167–77.
2. Perez MN, Salas RM. Insomnia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26(4):1003-15.
3. Garg RK. Tuberculous meningitis: clinical manifestation and diagnostics [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 20]. Available from:
4. <<https://www.uptodate.com/contents/tuberculous-meningitis-clinical-manifestations-and-diagnosis>>.
5. Donovan J, Thwaites GE, Huynh J. Tuberculous meningitis: where to from here? *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(3):259–66.
6. OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. OMS – Organização Mundial da Saúde. Dia Mundial de Combate à Tuberculose: Brasil reforça ações para eliminação da doença como problema de saúde pública [Internet]. 2023 [citado 2024 Jun 14]. Disponível em:
7. <<https://www.paho.org/pt/noticias/24-3-2023-dia-mundial-combate-tuberculose-brasil-reforca-aco-es-para-eliminacao-da-doenca#:~:text=0%20Brasil%20>>.
8. Donovan J, Figaji A, Imran D, Phu NH, Rohlwick U, Thwaites GE. The neurocritical care of tuberculous meningitis. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):771–83.
9. Wasserman S, Harrison TS. Tuberculous Meningitis — New Approaches Needed. *N Engl J Med*. 2023;389(15):1425–26. Brasil. Ministério da Saúde. Tuberculose [Internet]. 2024 [citado 2024 Jun 14]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose#:~:text=A%20tuberculose%20>>.
10. UpToDate. Tuberculosis [Internet]. [cited 2024 Jun 20]. Available from:
11. <<https://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/pulmonary-and-critical-care-medicine/tuberculosis>>.
12. Cortez AO, Melo AC, Neves LO, Resende KA, Camargos. Tuberculosis in Brazil: one country, multiple realities. *J Bras Pneumol*. 2021;47(2):e20200119.
13. Mezocho A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: New Insights for an Ancient Foe. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(11):85.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. Tuberculose: casos confirmados notificados

- no sistema de informação de agravos de notificação - Brasil. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def>>.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose [Internet]. 2022 [citado 2024 Maio 20]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-marco-2022.pdf>>.
15. Oliveira KS, Sobrinho NL, Pereira Junior OG, Rocha, Banhato L, Sá MB, et al. Tuberculose do sistema nervoso central: uma revisão integrativa. *Int J Dev Res.* 2022;12(6):56984–987.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Tuberculose [Internet]. 2020 [citado 2024 Jun 14]. Disponível em: <<https://bvsms.saude.gov.br/tuberculose-21/>>.
17. Méchaï F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(7-8):451–57.
18. 17. rasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2011.

Aneurisma micótico de aorta abdominal

Micotic aneurysm of abdominal aortic

Bruna Isabela Silva Tavares, Eugenio Alves Vergueiro Leite, Gladstone Mattar
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

O aneurisma micótico é uma condição rara em que ocorre uma ruptura infecciosa na parede de uma artéria, formando uma bolsa sacular contígua à luz arterial. Geralmente afeta a aorta, artérias periféricas, cerebrais e viscerais. Os pacientes com aneurisma micótico podem apresentar dor abdominal, febre e massa pulsátil. A ruptura do aneurisma pode levar à hemorragia e sepse, resultando em falência de múltiplos órgãos e alta taxa de mortalidade. O diagnóstico é realizado por meio do exame físico, exames laboratoriais e de exames de imagem, como angiotomografia. Em resumo, o aneurisma micótico é uma condição rara e grave que requer tratamento urgente. A antibioticoterapia intravenosa e a cirurgia para ressecção do aneurisma são os principais. A sobrevivência dos pacientes depende da extensão da infecção e condições clínicas do paciente.

Descritores: Aneurisma Aórtico; Aneurisma Infectado; Ruptura Aórtica.

ABSTRACT

Mycotic aneurysm is a rare condition in which an infectious rupture occurs in the wall of an artery, forming a saccular pocket adjacent to the arterial lumen. It usually affects the aorta, peripheral, superficial and visceral arteries. Aneurysm rupture can lead to hemorrhage and sepsis, resulting in multiple organ failure and a high mortality rate. Diagnosis is made through physical examination, laboratory tests and imaging tests, such as CT angiography, be used. In summary aneurysm is a rare and serious condition that requires urgent treatment. Intravenous antibiotic therapy and surgery to resect the aneurysm are the main treatments used. Patient survival depends on the extent of the infection and the patient's clinical conditions.

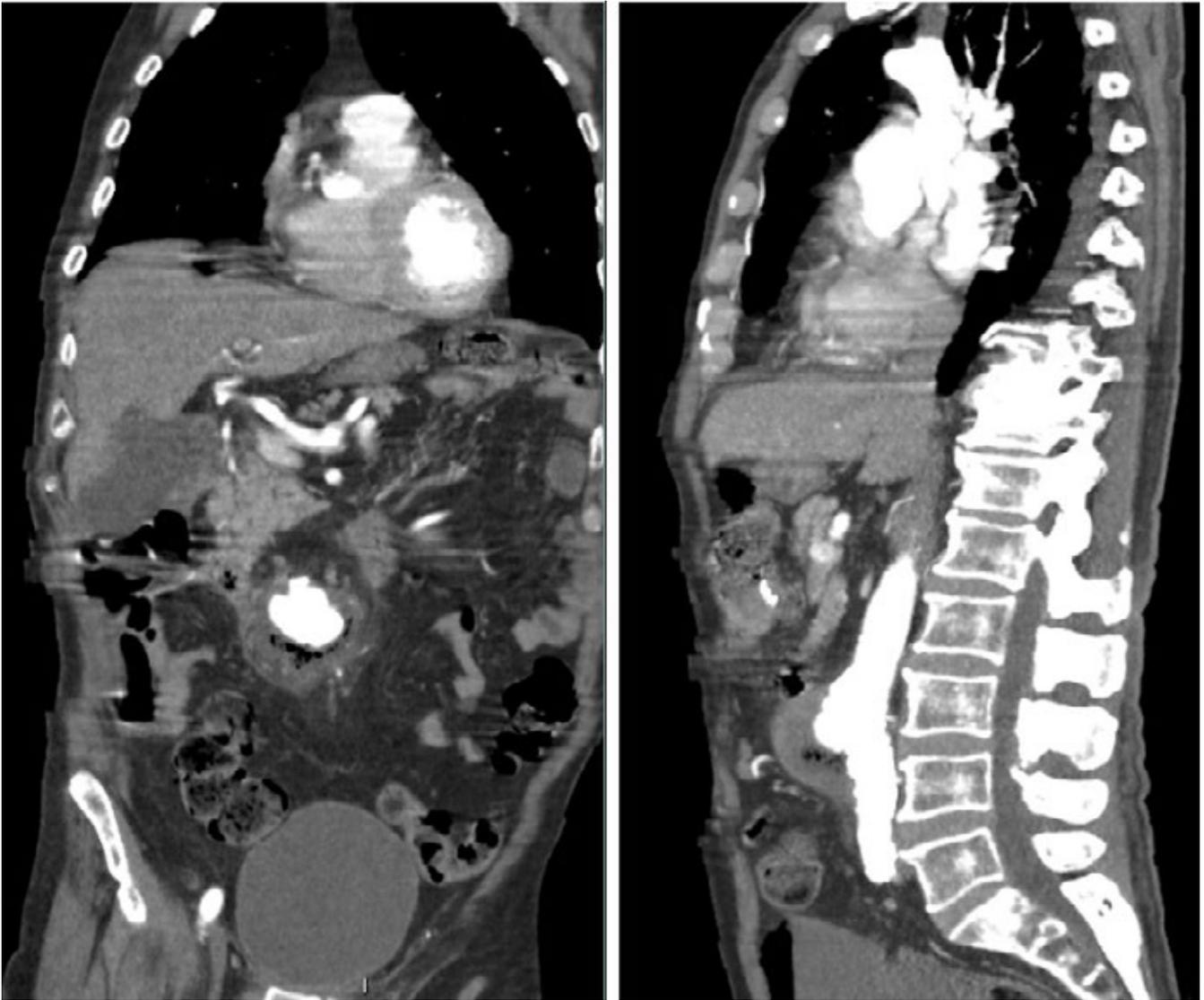
Keywords: Aortic Aneurysm; Aneurysm, Infected; Aortic Rupture.

Correspondência:

Bruna Isabela Silva Tavares
E-mail: isabelatavaresdra@gmail.com
Data de submissão: 06/12/2023
Data de aceite: 17/06/2024

Trabalho realizado:

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



Figuras 1 e 2 - Tomografia computadorizada do abdome com contraste no corte coronal e sagital: aneurisma misto, fusiforme e sacular, da aorta abdominal infrarrenal, associado a trombose mural semicircunferencial com focos gasosos de permeio e densificação da gordura retroperitoneal. Diâmetro transverso do colo proximal: 2,5 cm; Diâmetro transverso do colo distal: 1,9 cm; Diâmetro transverso máximo: 5,7 cm; Diâmetro longitudinal: 6,5 cm; Distância do colo proximal à emergência da artéria renal direita: 5,5 cm; Distância do colo distal à bifurcação da aorta / origem das artérias ilíacas: 3,6 cm.

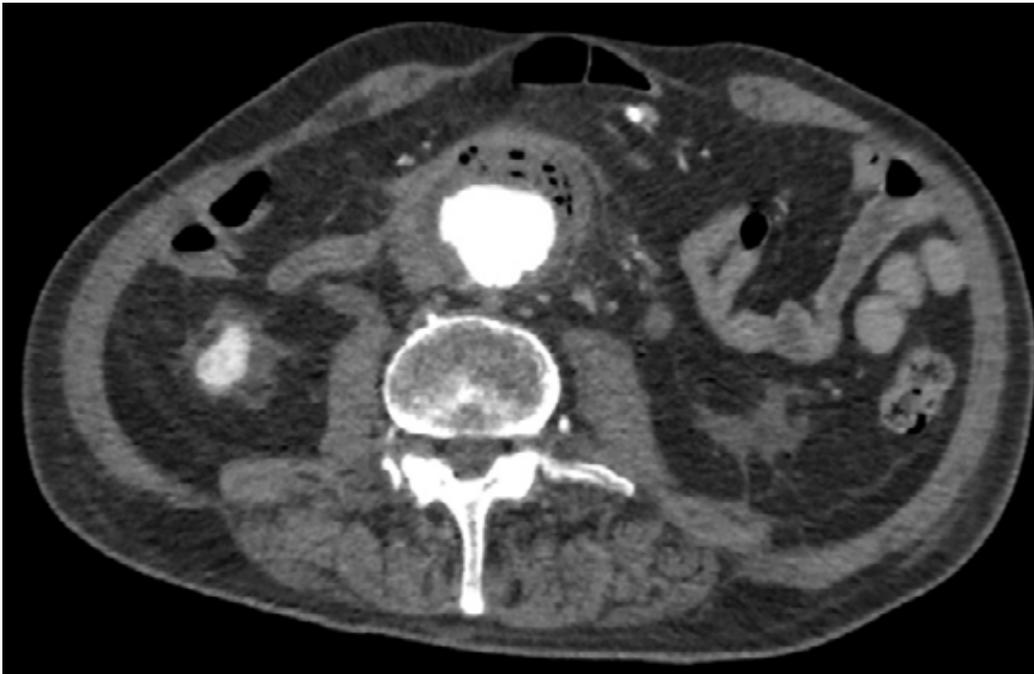


Figura 3 - Tomografia com contraste em corte axial: dilatação aneurismática com trombose mural e focos gasosos de permeio apresentando diâmetro máximo de 6,5 cm.

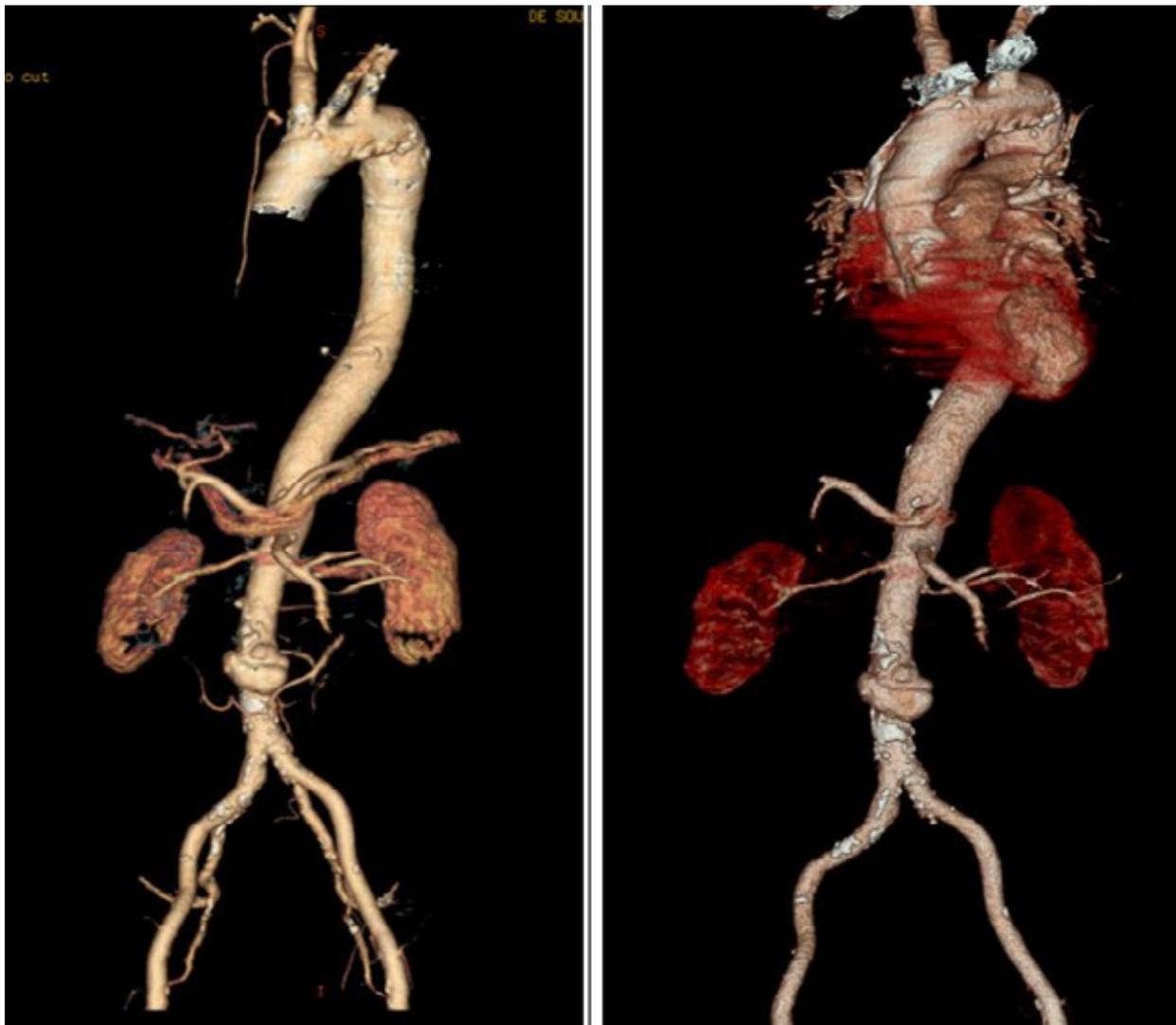


Figura 4 - Reconstrução tridimensional: aneurisma sacular e fusiforme de aorta abdominal infrarrenal com calcificações luminiais.

O aneurisma micótico é uma doença rara de curso fulminante caracterizada por ruptura infecciosa na parede de uma artéria com formação de uma bolsa sacular cega e contígua à luz arterial. O termo "aneurisma micótico" foi pela primeira vez utilizado por Osler, em 1885¹, ao descrever um doente que faleceu com pneumonia, cuja autópsia revelou uma vegetação aórtica com aspecto "fúngico".

Os aneurismas micóticos não são frequentes. São detectados em 3 a 5% dos aneurismas encontrados em autópsias². A prevalência de aneurismas de aorta infectados é de 0,7%-1% de todos os aneurismas de aorta tratados cirurgicamente. São mais comuns em homens do que em mulheres e a mediana de idade dos pacientes gira em torno de 65 anos.

Em contraste com a era pré-antibiótica, quando a maioria dos aneurismas infectados estava associada à endocardite bacteriana, a maioria dos aneurismas infectados agora ocorre em usuários de drogas intravenosas, em pacientes com imunidade deprimida, como aqueles com diabetes mellitus, síndrome da imunodeficiência adquirida, doenças crônicas, em uso de altas doses de glicocorticoides, quimioterapia, desnutrição, cirrose hepática, em pacientes com defeito luminal arterial (placa aterosclerótica, ulceração, aneurisma preexistente) ou pós procedimentos intravasculares invasivos.

Os locais de maior acometimento são: aorta, artérias periféricas, artérias cerebrais, artérias viscerais.

Embora a aorta infrarrenal seja a parte mais frequentemente envolvida da aorta, o envolvimento combinado da aorta torácica descendente, toracoabdominal e suprarrenal é responsável por mais casos do que a aorta infrarrenal. A artéria visceral mais frequentemente acometida é a artéria mesentérica superior. Aneurismas infectados sincrônicos ou metacrônicos ocorrem em

20%-36% dos casos. A inflamação transmural se apresenta com graus variáveis de abscessos, necrose e trombose. As amostras de tecido são positivas para bactérias na maioria dos casos.

Em geral, os germes mais frequentes incluem *Staphylococcus aureus*, *Salmonella sp.*, *Listeria monocytogenes*, *Micobacterium tuberculosis*, *Bacterioides fragilis*, *Klebsiella sp.* e os gram negativos³⁻⁴, sendo a *Salmonella sp.* o germe causador de aneurisma micótico de aorta abdominal em 18-35% dos casos⁵⁻⁶. Organismos comuns de infecção de aneurisma preexistente são organismos Gram positivos, como estafilococos ou estreptococos.

Culturas polimicrobianas em pacientes com aneurismas infectados são incomuns e são mais frequentemente encontrados em usuários de drogas intravenosas.

A doença ocorre por:

- (a) Disseminação hematogênica de microêmbolos infecciosos para os vasa vasorum de uma artéria de calibre normal ou um aneurisma preexistente,
- (b) Infecção de um defeito intimal preexistente por agente infeccioso circulante
- (c) Envolvimento contíguo do vaso de uma fonte adjacente de sepsis
- (d) Inoculação infecciosa direta da parede do vaso no momento do trauma vascular. O uso crescente de punção arterial ou cateterismo é uma das principais causas de pseudoaneurisma infectado.

A sua principal apresentação clínica é a dor abdominal com ou sem massa pulsátil e febre. A dor geralmente está presente no abdome, mas pode ocorrer dor nas costas ou no flanco e geralmente é de natureza vaga. Portanto, fornece pista diagnóstica inespecífica. Cerca de 50% dos pacientes com aneurisma poderão ter a tríade clínica de febre, dor abdominal ou lombar e massa abdominal pulsátil⁵⁻⁶.

De acordo com a virulência do organismo infectante, alguns pacientes procuram o serviço médico com história prolongada de sintomas sistêmicos, como febre baixa, perda de peso, anorexia ou fraqueza, enquanto outros apresentam sintomas locais típicos, ruptura de aneurisma ou sepse.

A história natural é caracterizada por expansão, que leva à formação de pseudoaneurisma (ruptura contida), ruptura, hemorragia, sepse e subsequente falência de múltiplos órgãos. Dos aneurismas de aorta infectados, 7 a 24% demonstram ruptura livre e outros 47%-61% demonstram ruptura contida ou iminente na apresentação.

A rotura ocorre em 10 a 25% quando a infecção é por bactérias gram positivas e em 72 a 84% quando a infecção é por gram negativos. Este fato deve ser sempre levado em consideração quando da suspeita diagnóstica, pois o tratamento deve ser instituído com urgência uma vez identificado o agente agressor, pois aproximadamente 70% dos pacientes evoluem para óbito ⁷.

Os aneurismas infectados de rotura livre têm mortalidade de 63%-100%.

A expansão local da infecção pode resultar na formação de abscesso do psoas (dor no flanco, claudicação e febre), osteomielite vertebral e atuar como massa local que comprime estruturas adjacentes ⁴.

Fístulas aortoentéricas ou aortobrônquicas são uma das características clínicas desastrosas em pacientes com aneurisma de aorta infectado.

DIAGNÓSTICO

Achados laboratoriais: elevação dos parâmetros inflamatórios PCR, VHS, leucocitose, hemocultura positiva.

Os achados radiológicos são os indicadores mais sensíveis e específicos.

A angiotomografia com multidetectores é a modalidade de imagem de escolha para planejamento de tratamento cirúrgico ou endovascular; e identificação simultânea de quaisquer complicações associadas.

A angiografia convencional continua sendo o padrão de referência para o diagnóstico de aneurismas infectados, mas é invasiva, está associada a complicações relacionadas principalmente ao acesso arterial e êmbolos distais, e não permite a detecção de alterações extravasculares.

Alterações precoces nas aortites: incluem parede arterial irregular, edema periaórtico, massa de partes moles periaórtica e gás periaórtico.

Aneurismas infectados: massa vascular lobulada, parede arterial irregular indistinta com realce ao meio de contraste, edema e uma massa de partes moles perianeurismáticas, trombose aneurismática, calcificação da parede e calcificação arterial. A massa inflamatória pode desenvolver necrose e, em seguida, apresenta atenuação heterogênea na tomografia computadorizada .

TRATAMENTO

Em geral, aneurismas infectados pequenos, assintomáticos e não rotos podem ser tratados com antibióticos intravenosos por 4 a 6 semanas ^{5,9}, juntamente com imagens de vigilância e a cirurgia pode ser realizada de forma eletiva precoce sob a cobertura de antibióticos.

A necessidade de antibióticos orais por toda a vida é controversa. Um estudo não mostrou reinfeção com tempo médio de seguimento de 3 anos quando não foram usados antibióticos de longa duração. A resposta à terapia é monitorada por meio de contagem de leucócitos, marcadores inflamatórios e resolução da febre e estabilidade hemodinâmica.

A escolha inicial da terapia antibiótica deve ser guiada pelo organismo infectante mais provável com base no quadro clínico. Os antibióticos devem ser adequados aos resultados da cultura e da suscetibilidade quando estiverem disponíveis.

Aneurismas grandes, rotos ou sintomáticos infectados requerem cirurgia aberta emergente ou urgente em combinação com antibioticoterapia. O procedimento é escolhido com base na localização do aneurisma, na extensão da infecção, na aptidão física do paciente e na preferência do cirurgião. No tratamento cirúrgico, a literatura preconiza a necessidade de ressecção da aorta comprometida e o desbridamento do tecido infectado. Não existe um consenso sobre um método ideal de revascularização^{5,9}.

Na atualidade, dois tipos de reconstrução vascular são recomendados: o enxerto *in situ* e o enxerto extra anatômico^{5,9}.

Purulência persistente e sinais sistêmicos de inflamação ou purulência aórtica ou para aórtica extensa sugerem a necessidade de um bypass extra anatômico.

Revisões na literatura indicam que a sobrevida dos pacientes diagnosticados com aneurisma micótico tem aumentado com o passar dos anos com uma taxa de sucesso do enxerto extra anatômico e *in situ* de 64 e 55% respectivamente; e uma taxa de mortalidade de 32% para enxertos *in situ* e 36% para extra anatômicos¹. Uma alternativa para o tratamento seria o enxerto homólogo de aorta, o uso de veia femoral superficial autóloga e o uso de endoprótese¹⁰⁻¹¹.

A mortalidade perioperatória é alta (20%) e as complicações pós-operatórias (60%) para cirurgia aberta e, portanto, há um interesse crescente em terapias endovasculares, que são uma alternativa adequada em pacientes com alto risco perioperatório ou como procedimento de

ponte antes do reparo definitivo em pacientes que estão em sepse grave.

O tratamento endovascular apresenta algumas vantagens em relação ao tratamento cirúrgico, tal como menor dose de anticoagulante utilizado, evitar o pinçamento aórtico, as transfusões maciças e diminuir o tempo de internação pós-operatória¹². Correção endovascular de stents para aneurismas de aorta infectados mostrou mortalidade geral de 20,8% e infecção persistente em 22,9% dos casos. A sobrevida em 12 meses no grupo com infecção persistente foi de 39%, enquanto no grupo livre de infecção foi de 94%.

Fatores que contribuem para melhor evolução no tratamento endovascular são: utilização de antibioticoterapia de amplo espectro previamente ao procedimento; ou o uso de próteses impregnadas com antibiótico, o que diminui significativamente as taxas de reinfecção¹².

O tratamento clínico isolado é controverso devido à infecção persistente e ao alto risco de ruptura do aneurisma. Em pacientes com aneurismas da aorta infectados, o tratamento clínico primário é reservado para candidatos não cirúrgicos ou aqueles pacientes que recusam a cirurgia. Em uma série, seis dos 11 pacientes com aneurismas de aorta infectados submetidos a tratamento clínico primário com antibióticos intravenosos morreram por ruptura de seus aneurismas, mas os sobreviventes puderam receber alta hospitalar.

O não tratamento ou o tratamento tardio de aneurismas infectados geralmente tem um desfecho ruim, com alta morbidade e mortalidade por sepse fulminante ou hemorragia.

A sobrevida depende da localização do aneurisma. Os aneurismas da aorta infectados geralmente têm desfecho ruim. Os aneurismas da aorta não tratados são quase universalmente fatais.

Os indicadores de má evolução são sexo feminino, instabilidade hemodinâmica e choque ou febre no momento da cirurgia, estado imunossuprimido, extenso envolvimento da aorta e áreas periaórticas.

Pacientes que têm uma depuração inadequada da infecção ou apresentam reinfeções do enxerto têm um prognóstico ruim, com taxa de mortalidade de quase 100% se o enxerto permanecer in situ.

REFERÊNCIAS

1. Osler W. The Gulstonian lectures on malignant endocarditis. *Br Med J*. 1885;1(1262):467-70.
2. Kim YW. Infected Aneurysm: current management. *Ann Vasc Dis*. 2021;3(1):7-15.
3. Lindsay J. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la aorta. *Curr Probl Cardiol*. 1998;2:137-93.
4. Jiménez-Hernandez MR, Albarrán-González C, Arribas-Jiménez A. Aneurisma micótico del cayado aórtico. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(8):993-94.
5. Flamand F, Harris KA, DeRose G, Karma B, Jamieson WG. Arteritis due to Salmonella with aneurysm formation: two cases. *Can J Surg*. 1992;35(3):248-52.
6. Brown SL, Busuttil RW, Baker JD, Machleder HI, Moore WS, Barker WF. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysm. *J Vasc Surg*. 1984;1(4):541-47.
7. van Damme H, Belachew M, Damas P, Hosselet JL, Dekoster G, Limet R. Mycotic aneurysm of the upper abdominal aorta ruptured into the stomach. *Arch Surg*. 1992;127(4):478-82.
8. Patel S, Johnston KW. Classification and management of mycotic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet*. 1977;144(5):691-94.
9. Lima DR. Doenças infecciosas e parasitárias. In: Lima DR. *Terapêutica Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
10. Franke S, Voit R. The superficial femoral vein as arterial substitute in infections of the aortoiliac region. *Ann Vasc Surg*. 1997;11(4):406-12.
11. Perez Burkhardt JL. Aneurismas micóticos: particularidades diagnósticas y de tratamiento. *Angiologia*. 2015; 68(1): 46-54.

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) máximo 300 palavras;
- 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 DE 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 algaritimos 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.

