

# Revista Científica do IAMSPE

Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual  
Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”

- Editorial
- Opinião do Especialista - Papel do (a) assistente social diante das solicitações de esterilização
- Alterações morfofuncionais das vias ópticas e retina dos pacientes em uso de fingolimode na esclerose múltipla
- Avaliação da expressão do receptor androgênico em tumores de mama triplo-negativos
- Lúpus eritematoso sistêmico de início tardio
- Avaliação de autoimunidade em pacientes com urticária ao frio
- Adesão dos antidepressivos em idosos acompanhados ambulatorialmente
- Associação entre neoplasia ovariana e história clínica de endometriose
- Dermatite de contato alérgica: sensibilização a bateria série capilar e unhas
- Espondilodiscite: diagnóstico e tratamento
- Risco de câncer de mama em usuárias de anticoncepcionais hormonais
- Pectus excavatum e assimetria mamária
- Reconstrução de parede torácica com retalho dérmico em dobradiça e retalho miocutâneo de avanço
- Síndrome de Collet-Sicard
- Doença desmielinizante secundária a vacina contra a febre amarela
- Lipossarcoma desdiferenciado do espaço retrofaríngeo
- Orientação aos Autores

## **Expediente**

---

**Governador do Estado**

João Doria

**Secretário de Governo**

Rodrigo Garcia

**Superintendente Iamspe**

Wilson Pollara

**Chefe de Gabinete Iamspe**

Fabiano Marques de Paula

**Diretoria Iamspe**

**HSPE - “FMO” - Katia Antunes**

**Administração - Fabiano Marques de Paula**

**Decam - Antônio Jayme Paiva Ribeiro**

**Cedep - Maria Angela de Souza**

**Prevenir - Ana Maria Sanches**

---



# REVISTA CIENTÍFICA DO IAMSPE

Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual  
Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”

**Cedep: Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa**

**Diretora:** Maria Angela de Souza

**Editor responsável:** Umberto Gazi Lippi

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

José Augusto Barreto

**Editora técnica:** Cleuza de Mello Rangel

## CORPO EDITORIAL

André Tadeu Sugawara (Medicina Física)	José Alexandre de S. Sittart (Dermatologia)	Mônica Paschoal Nogueira (Ortop. Traumatologia)
Carlos N. Lehn (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)	Jose Marcus Rotta (Neurocirurgia)	Quirino C. Meneses (Cirurgia Pediátrica)
Eduardo Sérgio Fonseca (UFPB)	Kioko Takei (Laboratório Clínico)	Reginaldo G. C. Lopes (Ginecologia e Obstetrícia)
Evandro de Souza Portes (Endocrinologia)	Leonardo Piovesan Mendonça (Geriatría)	Ricardo Vieira Botelho (Neurocirurgia)
Fabiano R. Ribeiro (Ortopedia e Traumatologia)	Luiz Augusto Freire Lopes (Mastologia/HU-UFGD)	Rui Manoel Povia (Cardiologia/UNIFESP)
Fabio Akira Suzuki (Otorrinolaringologia)	Luiz Augusto Seabra Rios (Urologia)	Sergio Kreimer (Hemodinâmica)
Flavia de S. Gehrke (Biologia Molecular/FMABC)	Luiz Henrique de Souza Fontes (Endoscopia)	Silvio Martinelli (Clínica Obstétrica/FMUSP)
Gilmara Silva Aguiar Yamaguchi (CEDEP)	Maria Angela de Souza (Nutrologia)	Ula Lindoso Passos (Radiologia)
Gizelda M. da Silva (HCOR)	Maria Goretti Sales Maciel (Cuidados Paliativos)	Thais Guimarães (Moléstias Infeciosas)
Helenilce de Paula Fiod Costa (Neonatologia)	Maria Lucia Baltazar (Psiquiatria)	Xenofonte Paulo Rizzardi Mazini (UNITAU)
Hudson Ferraz e Silva (Ginecologia e Obstetrícia)	Mariana Silva Lima (Pneumologia)	
Jaques Waisberg (Gastroclínica/FMABC)	Mauricio de Miranda Ventura (Geriatría)	

## REVISORES

Adriana Bortolai (Laboratório Clínico)	Jose Marcus Rotta (Neurocirurgia)	Raquel Arruda Martins (Ginecologia e Obstetrícia)
Alexandre Inacio C. de Paula (Laboratório Clínico)	Maria Luiza Toledo L.F. Rocha (Gin. e Obstetrícia)	Regina Célia Carlos Tibana (Pneumologia)
An Wan Ching (Cirurgia Plástica e Queimados)	Maria Raquel Soares (Pneumologia)	Reginaldo G. C. Lopes (Ginecologia e Obstetrícia)
Audrey Cristina Fioretti (Enfermagem)	Maria Vera Cruz de O. Castellano (Pneumologia)	Roberto Bernd (Clínica Médica)
Benedito Jorge Pereira (Nefrologia)	Mariana Silva Lima (Pneumologia)	Sérgio Roberto Nacif (Pneumologia)
Carlos N. Lehn (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)	Marisa T. Patriarca (Ginecologia e Obstetrícia)	Simone Ferro Pátaro (Serviço Social)
Fábio Papa Taniguchi (Cirurgia Cardíaca)	Mary Carla Estevez Diz (Nefrologia)	Ula Lindoso Passos (Radiologia)
Hélio Begliomini (Urologia)	Mauro Sergio Martins Marrocos (Nefrologia)	Thais Guimarães (Moléstias Infeciosas)

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

Diagramação: Vanessa Dias  
Periodicidade: quadrimestral

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

## SUMÁRIO

<b>Editorial</b> .....	V
 <b>Opinião do Especialista</b>	
• <b>Papel do (a) assistente social diante das solicitações de esterilização</b> .....	6
Monica valeria Portante Marra, Umberto Gazi Lippi	
 <b>Artigo Original</b>	
• <b>Alterações morfofuncionais das vias ópticas e retina dos pacientes em uso de fingolimode na esclerose múltipla</b> .....	8
Maria Fernanda Von Atzingen Pinto, Eric Pinheiro de Andrade	
• <b>Avaliação da expressão do receptor androgênico em tumores de mama triplo-negativos</b> .....	15
Amanda Piassi Pinheiro, Marcelo Antonini, Reginaldo Guedes Coelho Lopes	
• <b>Lúpus eritematoso sistêmico de início tardio</b> .....	27
Denise Moraes Horiy, Nafice Costa Araújo	
• <b>Avaliação de autoimunidade em pacientes com urticária ao frio</b> .....	31
Mayara de Castro Silva del Castillo, Andrea Pescadinha Emery de Carvalho, Veridiana Aun Rufino Pereira	
• <b>Adesão dos antidepressivos em idosos acompanhados ambulatorialmente</b> .....	36
Yuri Carvalho Pires, Alexandre Manetta	
• <b>Associação entre neoplasia ovariana e história clínica de endometriose</b> .....	44
Caroline de Oliveira Ferreira, Najla Mohamad Tayfour, Reginaldo Guedes Coelho Lopes	
• <b>Dermatite de contato alérgico: sensibilização a bateria série capilar e unhas</b> .....	52
Tháбата Chiconini Faria, Veridiana Aun Rufino Pereira, Andrea Pescadinha Emery de Carvalho	
 <b>Revisão de Literatura</b>	
• <b>Espondilodiscite: diagnóstico e tratamento</b> .....	58
Ana Therra Manduca Soares; Gabriel Mendia Gandarillas; Guilherme Augusto Pereira Passos; Lourenço Galizia Haitzmanr	
• <b>Risco de câncer de mama em usuárias de anticoncepcionais hormonais</b> .....	68
Bruna Morais Faria, Marcelo Antonini, Odair Ferraro, Denise Joffily, Reginaldo Guedes Coelho Lopes	
 <b>Relato de Caso</b>	
• <b>Pectus excavatum e assimetria mamária</b> .....	80
Cláudio Eulálio Portela de Melo, Bruno Magalhães Avelar, José Antônio Cezaretti, An Wan Ching, Leão Faiwichow, Artur Holanda Paes Pinto, Diego Barão da Silva, Davi Pessoa da Silva	
• <b>Reconstrução de parede torácica com retalho dérmico em dobradiça e retalho miocutâneo de avanço</b> .....	85
Alexandre Simões Neri Leal, Mauricio da Silva Lorena de Oliveira	
 <b>Relato de Caso e Revisão de Literatura</b>	
• <b>Síndrome de Collet-Sicard</b> .....	89
Helenice Souza de Oliveira, Ana Flavia Pincerno Pouza	
• <b>Doença desmielinizante secundária a vacina contra a febre amarela</b> .....	97
Alice Cavalcante de Almeida Lins, Herval Ribeiro Soares Neto	
 <b>Aprendendo com a Imagem</b>	
• <b>Lipossarcoma desdiferenciado do espaço retrofaríngeo</b> .....	105
Arthur Moreira Lucas de Lacerda, João Paulo de Azevedo Cachina, Pedro Luiz Spinelli Coelho, Renato Sartori de Carvalho, Gladstone Mattar	
 <b>Orientação aos Autores</b> .....	109

Estamos entregando aos leitores a última edição do ano da Revista Científica do IAMSPE. Com a colaboração dos colegas da equipe editorial, dos autores dos trabalhos e o apoio da Diretoria do CEDEP cumprimos a nossa proposta, com a publicação dos números previstos e nos prazos corretos. Estamos nos preparando para um novo ano com algumas novidades como suplementos especiais, dos quais pretendemos lançar um já no primeiro trimestre.

Aos nossos colaboradores desejamos um excelente ano novo. Esperamos que mais colegas se empenhem em mostrar seus trabalhos neste periódico. Estamos de portas abertas para autores da Instituição e de outros centros.

Umberto Gazi Lippi  
Núcleo de Apoio à Pesquisa

## Papel do (a) assistente social diante das solicitações de esterilização

Monica Valeria Portante Marra\*

Umberto Gazi Lippi\*\*

A decisão de um casal ao optar pela esterilização de um de seus membros tem uma dimensão que deve ser bem compreendida por ambos. Esse procedimento representa bloquear o mais importante motivo *biológico* para a existência das pessoas já que a reprodução implica na perpetuação da espécie.

O programa de Planejamento Familiar contribui para orientar sobre a regulação da fertilidade. Permite que as pessoas tenham filhos ou não de acordo com sua vontade e possibilidade. Garante assim o exercício da cidadania e ajuda a promover a saúde reprodutiva. É direito das pessoas decidirem de forma livre e responsável se querem ou não ter filhos e o momento adequado. Também cuida para que cheguem informações cientificamente embasadas sobre os métodos e técnicas existentes. Isto, de alguma forma assegura às pessoas o direito de vivenciar livremente sua sexualidade.

A Constituição Federal do Brasil, no título VII da Ordem Social, capítulo VII, artigo 226, parágrafo 7º, reza que o Planejamento Familiar é direito de todo o cidadão brasileiro que poderá optar livremente pelo número e época de constituir prole. Cumpre ao Estado propiciar recursos educativos e científicos para o exercício do planejamento familiar, como livre decisão do indivíduo ou do casal, sendo vedada qualquer forma coercitiva por parte das instituições públicas ou privadas.

A opção por um método contraceptivo reversível ou pela esterilização (ligadura tubária/vasectomia) como forma de planejamento familiar, deve ser tratada pelo serviço de saúde com muita responsabilidade. Deve prover ações educativas, de aconselhamento e atividades clínicas, conforme sugere o Manual Técnico em Assistência em Planejamento Familiar do Ministério da Saúde e está amparado pela lei Federal 9263 de 12/01/1996.

É necessário avaliar cuidadosamente se o casal está suficientemente convicto sobre a esterilização. É imperioso que se esclareça de que se trata de uma decisão para o resto da vida. Quem deseja se submeter à cirurgia deve estar ciente da dimensão do ato em si. Embora existam técnicas de reversão ou ainda fertilização assistida, o arrependimento é uma dolorosa possibilidade para quem se submete ao processo sem um esclarecimento incisivo.

A menor dúvida por parte de um dos membros do casal, pode ser motivo de recusa para se realizar a cirurgia de esterilização. Isto geralmente ocorre, quando o homem ou a mulher decidem pela vasectomia ou ligadura tubária sem a concordância formal do(a) parceiro(a). Os profissionais devem estar plenamente cientes de que o artigo 10 § 5º do documento citado alhures prevê que na vigência de sociedade conjugal, a esterilização depende do consentimento expresso de ambos os cônjuges.

É preciso também ter em especial consideração os casos em que a esterilização é solicitada por um casal cuja mulher está grávida. A legislação limita a autorização para laquear a mulher no momento do parto, mas, abre brecha para algumas circunstâncias.

A atuação do (a) Assistente Social no Programa de Planejamento Familiar do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", São Paulo, SP, Brasil, se faz para pessoas ou casais que procuram espontaneamente o programa ou que são encaminhados pelos serviços de urologia e de ginecologia e obstetrícia em busca da orientação pertinente.

A rotina do Serviço Social compreende três fases:

1) Participação em ação educativa ( Curso de Planejamento Familiar). Compreende noções de fisiologia da reprodução, informação sobre doenças sexualmente transmissíveis e exposição sobre métodos anticoncepcionais (modo de ação, benefícios, contraindicações e taxas de falha). Essa exposição é feita por uma profissional médica da Comissão de Planejamento Familiar. Já o(a) profissional do Serviço Social esclarece as questões legais e documentação necessária exigida pela lei própria, conforme orientação do Departamento Jurídico do IAMSPE.

2) Realização, a seguir, pelo(a) assistente social de entrevista com o casal com vistas ao estudo social. Procura obter informações sobre a situação social, o relacionamento conjugal e familiar, composição da família, eventuais problemas enfrentados, uso de anticoncepção prévia e situação de saúde, entre outros dados. Oferece escuta ativa, acolhimento, aconselhamento e discussão das questões apresentadas; promove o diálogo e esclarece sobre o impacto da perda da função reprodutiva, para evitar possível arrependimento.

3) Elaboração de relatório, com parecer social e análise sobre os sentimentos do casal em relação aos processos de esterilização, obtidos na entrevista anterior, sua anuência e sua opção. Em conjunto com a Comissão de Planejamento Familiar, o profissional do Serviço Social oferece informações para discutir a solicitação e compartilha o parecer final sobre os casos, com aprovação ou não da execução do método solicitado.

Portanto, o Serviço Social inserido no programa de Planejamento Familiar, tem o papel de orientação reflexiva e socializador de informações. Através de abordagem individual, grupal ou coletiva, proporciona ao usuário a garantia de seus direitos e decisão em realizar a cirurgia de esterilização.

Interferir sobre uma função biológica primordial exige muita prudência e conhecimento minucioso da pessoa que vai sofrer a intervenção, das que serão paralelamente beneficiadas ou prejudicadas e do processo necessário para prestar a assistência demandada.

*\* Assistente Social do Programa de Planejamento Familiar do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira, São Paulo, SP, Brasil*

*\*\* Editor da Revista Científica do IAMSPE*



Maria Fernanda Von Atzingen Pinto<sup>1</sup>,  
Eric Pinheiro de Andrade<sup>1</sup>

## Alterações morfofuncionais das vias ópticas e retina dos pacientes em uso de fingolimode na esclerose múltipla

*Morphofunctional changes in the optic and retinal pathways of patients using fingolimode in multiple sclerosis*

### Artigo Original

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

### RESUMO

**Objetivos:** Avaliar as características morfofuncionais da retina e das vias ópticas ao uso de fingolimode no tratamento de esclerose múltipla remitente recorrente e melhor analisar a ocorrência ou não da já comprovada e mais frequente complicação oftalmológica associada a essa medicação, o edema macular relacionado ao uso de fingolimode. **Métodos:** O estudo prospectivo incluiu nove pacientes (dezoito olhos). Todos receberam indicação de tratamento de moléstia com fingolimode pelo setor de neurologia clínica. O acompanhamento oftalmológico, proporcionou a realização dos exames necessários para a detecção precoce do edema macular relacionado ao uso da medicação. Os pacientes eram do setor de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e desde o primeiro contato, foram submetidos a avaliação que incluiu anamnese, acuidade visual com a melhor refração, campo visual 10-2 e tomografia de coerência óptica, que foram repetidas a cada três meses. **Resultados:** Dos nove pacientes 55,6% eram do sexo feminino. A média de tempo de uso do medicamento foi 21,6 meses. A espessura macular apresentou média de 238,94µm e o limiar foveal média de 35dB, com variações sem relevância estatística de acordo com o tempo de uso. Quanto à acuidade visual com a melhor refração, 94,45% apresentaram medidas acima de 20/25 nas avaliações. **Conclusão:** Ainda será necessário maior tempo de acompanhamento dos pacientes em uso do medicamento afim de que possam ser observadas as características morfofuncionais com maior relevância estatística. A melhor análise clínica de possíveis complicações, dentre elas o mais frequente e já descrito nas bibliografias, edema macular relacionado ao uso de fingolimode, depende de maior amostra e tempo de seguimento. Uma disputa jurídica pela patente e distribuição ao Ministério da Saúde dificultou seu acesso pelos pacientes, o que foi de grande entrave para a coleta de amostras e progressão do estudo. Faz-se necessária a continuidade do mesmo para melhor análise estatística.

**Descritores:** Cloridrato de fingolimode; Edema macular; Esclerose múltipla

### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the morphofunctional characteristics of the retina and optic pathways to the use of fingolimod in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis and to better scientifically analyze the occurrence or not of the already proven and most frequent ophthalmic complication associated with this medication, the use-related macular edema. of fingolimode. **Methods:** The prospective study included nine patients (eighteen eyes). All received indication for treatment of fingolimod disease by the clinical neurology department. Ophthalmologic follow-up provided the necessary tests for early detection of macular edema related to medication use. The patients were from the Neurology department of the São Paulo State Public Servant Hospital, and from the first contact, they underwent an evaluation that included anamnesis, visual acuity with the best refraction, visual field 10-2, and optical coherence tomography. repeated every three months. **Results:** Of the nine patients 55.6% were female. The average time of use of the drug was 21.6 months. The macular thickness presented an average of 238.94µm and the average foveal threshold of 35dB, with variations without statistical relevance according to the time of use. Regarding visual acuity with the best refraction, 94.45% presented measurements above 20/25 in the evaluations. **Conclusion:** Longer follow-up of patients using the drug will be necessary in order to observe the morphofunctional characteristics with greater statistical relevance. The best clinical analysis of possible complications, among them the most frequent and already described in the bibliographies, macular edema related to the use of fingolimode, depends on the larger sample and follow-up. A legal dispute over patent and distribution to the Ministry of Health made it difficult for patients to access them, which was a major obstacle to sample collection and study progression. The continuity of the same is necessary for better statistical analysis.

**Keywords:** Fingolimode hydrochloride; Macular edema; Multiple sclerosis

Data de submissão: 21/12/2018

Data de aceite: 02/09/2019

### Correspondência:

Maria Fernanda Von Atzingen Pinto

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

Endereço: Rua Borges Lagoa, 1755, 3º andar - Vila Clementino - CEP: 04038-0341, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: mariafer.savel@gmail.com

### Trabalho realizado:

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



## INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma condição inflamatória, crônica, de origem autoimune, que acomete o sistema nervoso central (SNC) degradando a bainha de mielina (desmielinização)<sup>1</sup>. Dentre as diversas estruturas do SNC, a mielina é uma substância que envolve o axônio dos neurônios, rica em lipídios. Ao atuar como um isolante elétrico permite a transmissão neuroelétrica de forma rápida e eficiente. Como consequência, a desmielinização afeta a capacidade de condução elétrica do impulso advindo do SNC<sup>2-3</sup>. O processo de desmielinização ocorre com o aparecimento de tecido cicatricial em substituição aos neurônios em diversos locais, dando a origem ao nome esclerose múltipla: múltiplas cicatrizes. De caráter progressivo, a doença atinge aspectos físicos, psicossociais e econômicos, com impactos diretos sobre a qualidade de vida do paciente<sup>4</sup>. De acordo com o relatório de 2013 da Federação Internacional de Esclerose Múltipla (MSIF) para a Organização Mundial de Saúde, a prevalência média mundial cresceu de 30 a cada 100.000 habitantes em 2008, para 33 a cada 100.000 habitantes em 2013. No Brasil, estima-se uma frequência de 15 casos por 100.000 habitantes<sup>5-6</sup>. A doença acomete mais mulheres do que homens. A relação média estimada é de duas mulheres para cada homem. Afeta mais adultos, 18 a 55 anos, e a idade média para o surgimento dos sintomas é por volta dos 30 anos de idade<sup>7</sup>. Existem algumas variações na sua evolução clínica de acordo com sua classificação<sup>8-9</sup>. A forma remitente-recorrente (EMRR) é a forma mais comum, afetando cerca de 85% dos pacientes com EM. É destacada por surtos (recidivas ou exacerbações de sintomas) seguidos por períodos de remissão (quando os sintomas melhoram ou desaparecem).

O fingolimode (FTY720) é um tipo de medicamento reconhecido como terapia modificadora da doença, utilizado no tratamento de adultos com EM<sup>10</sup>. Está indicada para EMRR, quando a doença continua ativa apesar do tratamento adequado com, pelo menos, outra te-

rapia modificadora da doença, ou quando a doença é grave e se encontra em rápida evolução. Uma portaria de junho de 2014 tornou pública a incorporação do fingolimode no Sistema Único de Saúde para os casos de pacientes com EMRR cujos surtos são incapacitantes após falha ao uso de beta interferona e de glatirâmer, com impossibilidade de uso de natalizumabe e sem contra indicações ao uso de fingolimode<sup>10</sup>. A posologia e forma de administração consiste em uma cápsula de 0,5 mg por via oral uma vez ao dia. Devido à possível incidência de edema macular, uma avaliação é recomendada em três a quatro meses após o início do tratamento<sup>11-12</sup>. Caso os pacientes relatem distúrbios visuais a qualquer momento durante a terapia, uma avaliação de fundo do olho, incluindo a mácula, deve ser realizada.

*In vivo*, o fingolimode é fosforilado em fosfato de fingolimode e torna-se estruturalmente semelhante a um esfingolípido denominado esfingosina-1-fosfato (S1P), um mediador extracelular, impedindo-o de se ligar normalmente aos cinco tipos de receptores S1P (S1PR1-5). No nível celular, leva à internalização e eventual degradação desses receptores da superfície celular e à função celular e comunicação anormal. Os receptores S1P (S1PR) são encontrados em linfócitos e outros órgãos e, enquanto na EM têm o efeito terapêutico desejado de reduzir a regulação positiva dos linfócitos e sua migração do tecido linfóide para a circulação e sistema nervoso central, a destruição dos receptores S1P em outros órgãos é responsável por seus efeitos colaterais cardiovasculares e, provavelmente, retinianos. Embora os receptores S1P sejam encontrados com maior densidade em leucócitos e tecido linfóide, eles também são amplamente expressos em muitos tipos de células em outros sistemas de órgãos, incluindo o coração, cérebro, fígado, estômago e retina. Essa natureza onipresente do receptor-alvo do fingolimode é responsável pela ampla gama de efeitos adversos, incluindo hipertensão, bloqueio cardíaco, bradicardia e edema macular<sup>13</sup>. O mecanismo fisiopatológico proposto do edema

macular relacionado ao fingolimode baseia-se na interação entre o fingolimode e o S1PR1 presente nas células endoteliais dos vasos da retina. A sinalização de S1PR1 é responsável pela manutenção de complexos de adesão célula-célula e célula-matriz. Pensa-se que o uso de fingolimode regule negativamente este receptor, conduzindo assim a diminuição dos complexos de adesão e subsequente aumento da permeabilidade vascular da retina, resultando em edema<sup>13</sup>.

O edema macular associado ao fingolimode foi monitorado e relatado nos ensaios clínicos iniciais que investigaram a eficácia do fingolimode para EM<sup>14</sup>. O FREEDOMS foi um estudo randomizado duplo-cego de 24 meses, multicêntrico, de fase III comparando 0,5 mg (n = 425) e 1,25 mg (n = 429) do tratamento diário com fingolimode com placebo (n = 418) em pacientes com EMRR. Um dos 425 pacientes que receberam 0,5 mg de fingolimode desenvolveram edema macular. Sete dos 429 (1,6%) pacientes que receberam 1,25 mg de fingolimode desenvolveram edema macular e três deles foram relatados como graves. Em cinco desses sete pacientes, o edema macular ocorreu dentro de três meses após o início do tratamento. Em seis desses sete pacientes, o edema macular havia se resolvido dentro de seis meses da interrupção da terapia. O estudo TRANSFORMS foi um estudo randomizado duplo-cego de doze meses, multicêntrico, de fase III, comparando fingolimode 0,5 mg (n = 429) e 1,25 mg (n = 420) ao IFN $\beta$ -1a por via intramuscular (n = 431) em pacientes com EMRR. Dois dos 429 doentes tratados com 0,5 mg (0,5%) e quatro em 420 (1%) dos doentes tratados com 1,25 mg desenvolveram edema macular. Três desses seis pacientes eram visualmente assintomáticos e o edema macular foi diagnosticado apenas no exame macular. Cinco deles desenvolveram edema macular dentro de quatro meses do início do tratamento. Em quatro desses seis pacientes, o edema macular havia desaparecido dentro de três meses da interrupção do tratamento. Nos restantes dois doentes, um permaneceu inalterado um mês após a descon-

tinuação do tratamento e um teve uma redução do edema macular oito meses após a descontinuação do tratamento. Não se sabe se esses pacientes apresentavam comorbidades oculares antes de entrar nos estudos.

O aumento da espessura da retina resultante do edema macular está intimamente correlacionado com a sensibilidade da retina, medida pela perimetria estática automatizada, tanto na fóvea quanto na parafovea<sup>15</sup>. Avaliar a espessura da retina usando tomografia de coerência óptica é reconhecidamente útil no monitoramento do edema macular de qualquer etiologia, pois possibilita a quantificação numérica da alteração macular e visualização direta do acúmulo de líquido intraretiniano, bem como a documentação e seguimento de sua evolução<sup>16</sup>.

## OBJETIVOS

Portanto foram alvos deste trabalho:

- Avaliar o efeito do fingolimode sobre os seguintes parâmetros (1) espessura macular determinada através de tomografia de coerência óptica (OCT), (2) acuidade visual (AV) e (3) limiar de sensibilidade foveal, estabelecido pelo campo visual central 10-2;
- Relatar qual exame evidencia alterações mais precocemente;
- Correlação tempo de tratamento para o surgimento de alterações de relevância clínica nos parâmetros, caso ocorram;
- Percentual de ocorrência.

## MÉTODOS

Realizou-se estudo analítico prospectivo, longitudinal, observacional e não cego no Departamento de Oftalmologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira, HSPE-FMO", São Paulo, SP, Brasil, no período de abril a outubro de 2018. No estudo foram incluídos 18 olhos de nove pacientes em tratamento com fingolimode para EMRR. Os pacientes responderam um questionário no qual constavam perguntas sobre sexo, idade, antecedentes pessoais, uso de medicação, tratamento ocular prévio e

sintomas oftalmológicos durante o decorrer do seguimento. Os pacientes foram submetidos a cada três meses a uma avaliação oftalmológica que continha exames de AV corrigida com melhor refração, biomicroscopia, tonometria de aplanção, fundoscopia, campo visual central 10-2 estratégia SITA-FAST e por fim, OCT sob midríase conforme protocolo do serviço (tropicamida a 0,5% uma gota em cada olho por duas vezes e fenilefrina a 5% por três vezes antes do exame), utilizando-se o equipamento Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc.) e com análises realizadas mediante a aplicação de programa específico para cortes tomográficos “macular cube 512X128”. Todos os exames foram realizados pelo mesmo profissional. Para comparar se houve alteração nas medidas de espessura macular, limiar foveal e AV nos pacientes em tratamento foram realizadas análises de variâncias.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre esclarecido.

Os critérios de inclusão do paciente foram: a) EMRR com indicação de tratamento ou tratamento em curso com fingolimode determinada pelo setor de Neurologia clínica do HSPE.

Os critérios de não inclusão foram: a) edema macular diagnosticado previamente ao início do tratamento com fingolimode; b) presença de comorbidade que pode cursar com edema macular em sua história natural, tal como diabetes mellitus; c) incapacidade do paciente de realização dos exames complementares, OCT ou campo visual; d) menores de 18 anos.

Os dados obtidos para cada variável foram registrados, tabulados e calculados em planilha no *software* SPSS versão 20.0 para Windows. Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk para escolha do tipo do teste. No resultado do teste de normalidade das variáveis a “espessura macular” segue uma distribuição normal e o “limiar foveal” não. Portanto, o teste escolhido

será paramétrico para o primeiro e não paramétrico para o segundo. Para verificar se havia diferença estatística significativa das medidas avaliadas de “espessura macular” foi utilizado o teste t de student para amostras independentes e para as medidas de “limiar foveal” foi utilizado teste não paramétrico de Mann-Whitney para amostras independentes. Os dados foram expressos como frequência absoluta e relativa e média  $\pm$  desvio-padrão. Foi adotado o nível de significância de 5%, ou seja,  $p < 0,05$ .

**Quadro 1:** Teste de normalidade de Shapiro-Wilk

	Shapiro-Wilk		
	Estatística	Graus de liberdade	p-valor
Limiar foveal	0,678	17	0,000
Espessura macular	0,966	17	0,750

## RESULTADOS

Nove pacientes participaram deste estudo, um total de dezoito olhos, sendo 55,6% do sexo feminino. A média de idade foi  $28,56 \pm 12,54$  variando de 19 a 57 anos, 55,6% com menos de 21 anos. O tempo de uso foi  $21,67 \pm 20,49$  meses em média, com variação de 1 a 56 meses, entre os quais 55,6% o fizeram por até 12 meses. (Tabela 1)

**Tabela 1:** Frequência absoluta e relativa de características da amostra

	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	4	44,4
Feminino	5	55,6
<b>Tempo de uso</b>		
Até 12 meses	5	55,6
Acima de 12 meses	4	44,4
<b>Idade</b>		
Até 21 anos	5	55,6
Acima de 21 anos	4	44,4
<b>Total</b>	9	100,0

De acordo com a tabela 2, a espessura macular apresentou média de  $238,94 \pm 14,79$  e intervalo de 209 a 263. Em relação ao olho não apresentou diferenças com significância estatística ( $p=0,930$ ) entre o direito ( $238,67 \pm 17,60$ ) e o esquerdo ( $239,22 \pm 12,45$ ). Com relação ao tempo de uso, a média até doze meses foi de  $243,50 \pm 10,23$  e acima de doze meses, de  $233,25 \pm 18,16$ , também sem diferenças estatisticamente significantes ( $p=0,142$ ).

**Tabela 2:** Medidas descritivas da variável “espessura macular” de acordo com o lado do olho e o tempo de uso

	Espessura macular				p-valor <sup>1</sup>
	n	Média ± DP	Mínimo	Máximo	
Olho					
Olho direito	9	238,67 ± 17,60	209	263	0,930
Olho esquerdo	9	239,22 ± 12,45	215	255	
Tempo de uso					
Até 12 meses	10	243,50 ± 10,23	225	260	0,142
Acima de 12 meses	8	233,25 ± 18,16	209	263	
Total	18	238,94 ± 14,79	209	263	

1. Teste t de Student para amostras independentes; \* Estatisticamente significante; DP: Desvio padrão

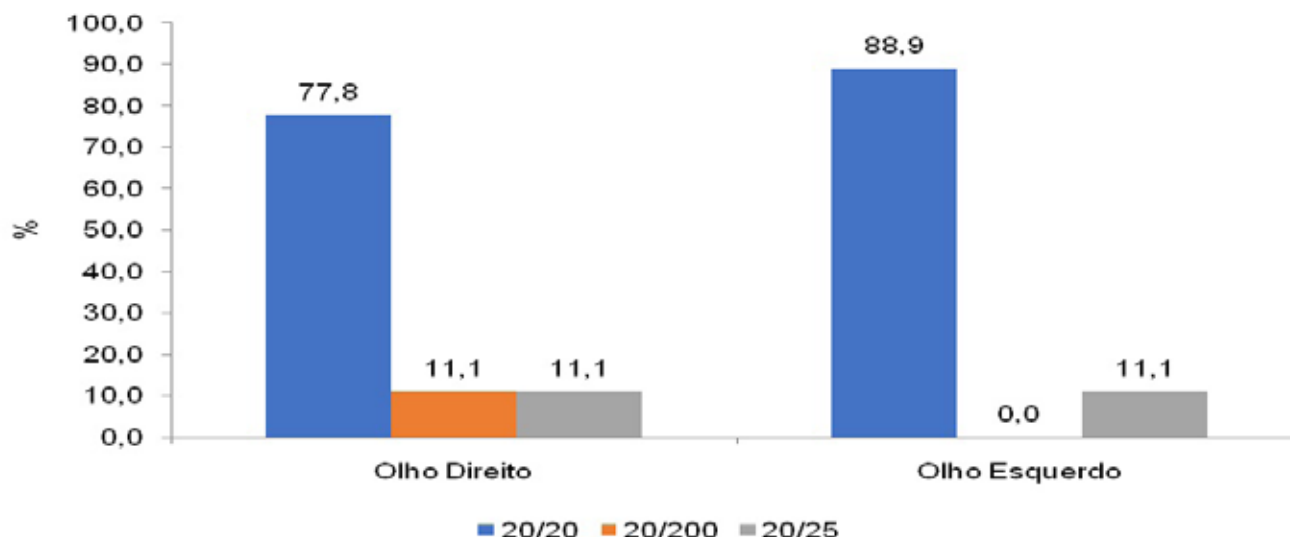
O limiar foveal apresentou média de  $35,00 \pm 4,42$ , variando de 21 a 39. Em relação ao olho não houve diferenças com significância estatística ( $p=0,959$ ) entre o direito ( $34,33 \pm 5,59$ ) e o esquerdo ( $35,75 \pm 2,76$ ). No cruzamento dos dados de limiar foveal e tempo de uso a média até doze meses foi de  $36,33 \pm 1,32$ , e acima de doze meses de  $33,50 \pm 6,14$ , portanto, também sem relevância estatística ( $p=0,684$ ), conforme apresentado na tabela 3.

**Tabela 3:** Medidas descritivas da variável “limiar foveal” segundo o lado do olho e o tempo de uso

Limiar fovel					
	n	Média ± DP	Mínimo	Máximo	P-valor <sup>1</sup>
Olho					
Olho direito	9	34,33 ± 5,59	21	39	0,959
Olho esquerdo	8	35,75 ± 2,76	29	37	
Tempo de uso					
Até 12 meses	9	36,33 ± 1,32	33	37	0,684
Acima de 12 meses	8	33,50 ± 6,14	21	39	
Total	17	35,00 ± 4,42	21	39	

1. Teste de Mann-Whitney para amostras independentes; \* Estatisticamente significante; DP: Desvio padrão

De acordo com a figura 1, 77,8% apresentaram acuidade visual de 20/20 no olho direito e 88,9% no olho esquerdo, acuidade de 20/25 em 11,1% em ambos os olhos e em 11,1%, acuidade de 20/200 apenas no olho direito.



**Figura 1:** Frequência relativa da acuidade visual dos olhos direito e esquerdo

## DISCUSSÃO

A EM é uma doença autoimune que acomete o SNC, mais especificamente a substância branca, causando desmielinização e inflamação. Afeta usualmente adultos na faixa de 18 a 55 anos de idade, mas, ocorrem casos fora destes limites. Segundo dados do Ministério da Saúde, no Brasil, sua taxa de prevalência é de aproximadamente quinze casos por 100.000 habitantes. A forma remitente-recorrente é a mais comum, afetando cerca de 85% dos pacientes com EM. É destacada por surtos (recidivas ou exacerbações de sintomas) seguidos por períodos de remissão (quando os sintomas melhoram ou desaparecem). Para esses quadros, o fingolimode é um tipo de medicamento reconhecido como terapia modificadora da doença, utilizada no tratamento<sup>9</sup>.

A associação entre fingolimode e a ocorrência de edema macular como efeito colateral é de interesse científico notável e teve início nos estudos de fase três, TRANSFORMS e FREEDOMS, em que foi estabelecida a eficácia do fingolimode na redução das recidivas da EM e suas lesões à ressonância magnética em comparação com o interferon intramuscular  $\beta$ -1a e placebo ao longo de 12 e 24 meses, respectivamente. Foram então incorporados ao protocolo de uso da medicação exames oftalmológicos de linha de base

e de vigilância. Análise agrupada desses dois estudos encontrou uma incidência de 0,2% de edema macular relacionado ao fingolimode na dose mais baixa aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) de 0,5 mg/dia<sup>17</sup>.

Acredita-se que o mecanismo fisiopatológico responsável pelo edema macular relacionado ao fingolimode seja explicado pelo aumento da permeabilidade dos vasos da retina devido ao seu efeito sobre os receptores esfingolipídicos<sup>13</sup>. Devido à sua eficácia no tratamento dos sintomas da esclerose múltipla, o fingolimode pode ser mais amplamente utilizado e ainda encontra-se em processo inicial de inclusão aos protocolos clínicos no Brasil, dada a dificuldade de acesso e distribuição observada até o prazo de conclusão do presente estudo. Assim, sugere-se que a monitorização oftalmológica dos pacientes deva ser baseada em sua acuidade visual, nos achados do OCT e campo visual central trimestralmente, permitindo um seguimento cuidadoso dos que são submetidos a esse baixo risco, porém consistente, de complicação oftalmológica.

## CONCLUSÃO

Em resumo, existe associação entre o uso de fingolimode e complicações retinianas como



o edema macular. Faz-se necessária a melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e de evolução clínica desses eventos a fim de dar suporte e segurança aos pacientes que têm indicação de uso do fingolimode, muitas vezes como único recurso de tratamento, por

falência dos medicamentos ainda considerados de primeira linha ou doença grave com surtos e remissões muito frequentes. Não foi possível, através da amostra obtida, observar alterações morfofuncionais da retina e das vias ópticas nos pacientes acompanhados neste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *Pharmacol Ther.* 2012; 37(3): 175–84.
2. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol.* 2004; 61(10): 1613–5.
3. Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas of MS 2013.* London: Multiple Sclerosis; 2015.
4. Grytten N, Aarseth JH, Espeset K, Berg Johnsen G, Wehus R, Lund C, et al. Health-related quality of life and disease-modifying treatment behaviour in relapsing-remitting multiple sclerosis-a multicentre cohort study. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2012; (195): 51–7.
5. Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP. *Rev Bras Epidemiol.* 2007; 10(4): 479–82.
6. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand.* 2001; 104(4):208–13.
7. Burness CB, Deeks ED. Dimethyl fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2014; 28(4): 373–87.
8. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *Pharm Therap.* 2012; 37(3): 175–184.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 10, de 2 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. *Diário Oficial da União, Brasília (DF);* 2018 Abr 9; Seção 1: 100.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 113. Brasília (DF): Conitec; 2014.
11. Novartis Biociências. GILENYA – TM: cloridrato de fingolimode. Bula profissional. Anvisa; 2016.
12. Fonseca J. Fingolimod real world experience: efficacy and safety in clinical practice. *Neurosci J.* 2015; 2015:1–7.
13. Mandal PP, Gupta AG, Fusi-Rubiano WJ, Keane PA, Yang Y. Fingolimod: therapeutic mechanisms and ocular adverse effects. *Eye.* 2016; 31(2): 232–240.
14. Agius M, Meng X, Chin P, Grispan A, Hashmonay R. Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom. *CNS Neurosci Ther.* 2014; 20(5): 446–51.
15. Imasawa M, Iijima H, Morimoto T. Perimetric sensitivity and retinal thickness in eyes with macular edema resulting from branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131(1): 55–60.
16. Brar M, Yuson R, Kozak I, Mojana F, Cheng L, Bartsch DU, et al. Correlation between morphologic features on spectral-domain optical coherence tomography and angiographic leakage patterns in macular edema. *Retina.* 2010; 30(3): 383–9.
17. U.S Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: revised recommendations for cardiovascular monitoring and use of multiple sclerosis drug Gilenya (fingolimod) [Internet]. FDA Drug Safety Communication. 2013.



Amanda Piassi Pinheiro<sup>1</sup>, Marcelo Antonini<sup>1</sup>, Reginaldo Guedes Coelho Lopes<sup>1</sup>

## Avaliação da expressão do receptor androgênico em tumores de mama triplo-negativos

### *Evaluation of androgen receptor expression in triple negative breast tumors*

#### Artigo Original

1. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

#### RESUMO

**Introdução:** Carcinomas de mama triplo-negativos constituem um grupo de tumores heterogêneos caracterizados por baixa sobrevida das pacientes e falta de terapia-alvo. O receptor de androgênio tem sido relatado nos carcinomas de mama triplo-negativos, mas o prognóstico da expressão neste subgrupo não está bem estabelecido. **Objetivo:** Avaliar a associação da expressão do receptor androgênico com fatores clinicopatológicos e fatores de prognóstico em tumores de mama triplo-negativos. **Métodos:** Foram analisados 13 pacientes com carcinoma de mama triplo-negativos por imuno-histoquímica para receptor androgênico. Dados clinicopatológicos foram obtidos a partir de registros médicos e relatórios anatomopatológicos do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP. Kaplan-Meier foi o método utilizado para avaliar a sobrevida global. As diferenças nas distribuições foram avaliadas com base na expressão do receptor androgênico. **Resultados:** 61,5% dos carcinomas de mama triplo-negativos foram receptor de androgênio positivos (n = 8) e 39,5% receptores androgênicos negativos (n = 5). A maioria dos casos de receptores androgênicos positivos ocorreram em mulheres com 50 anos e mais (62,5%). Os tumores eram menores ou iguais a 2 cm (75%) e eram do tipo histológico carcinoma ductal invasivo (62,5%). Em relação as variáveis clinicopatológicas não houve diferença estatística quando a distribuição da positividade dos receptores de androgênio. A positividade imuno-histoquímica para os receptores androgênicos também não foi associada com melhor sobrevida das pacientes (p = 0,91). **Conclusão:** A expressão de receptores de androgênios em carcinomas de mama triplo-negativos pode ser confirmada. Mas, este estudo não pode associar a imunorreatividade do receptor de androgênicos com melhor sobrevida. Isso poderia estar relacionado com o pequeno tamanho amostral.

**Descritores:** Neoplasias de mama; Receptores androgênicos; Biomarcadores tumorais

#### ABSTRACT

**Introduction:** Triple-negative breast carcinomas (CMTN) constitute a group of heterogeneous tumors characterized by low patient survival and lack of target therapy. Androgen receptor (AR) has been reported in CMTN, but the prognosis of expression in this subgroup is not well established. **Objective:** To evaluate the association of androgen receptor expression with clinicopathological factors and prognostic factors in triple-negative breast tumors. **Methods:** 13 patients with CMTN were analyzed by immunohistochemistry for androgen receptor. Clinicopathological data were obtained from medical records and anatomopathological reports of the Public Server Hospital of the State of São Paulo (HSPE). Kaplan-Meier was the method used to evaluate overall survival, with differences in distributions being evaluated based on androgen receptor expression. **Results:** 61.5% of CMTNs were RA positive (n = 8) and 39.5% negative RA (n = 5). The majority of cases of RA-positive occurred in women more than 50 years old (62.5%), tumors were less than or equal to 2 cm (75%) and histologically invasive ductal carcinoma (62.5%). In none of the clinicopathological variables there was statistical difference when the distribution of androgen receptor positivity. The immunohistochemical positivity for RAs was also not associated with better patient survival (p = 0.91). **Conclusion:** The expression of androgen receptors in CMTN can be confirmed; however, this study can not associate RA immunoreactivity with better survival. This could be related to the small sample size.

**Keywords:** Breast neoplasms; Androgenic receptors; Biomarkers tumor

Data de submissão: 17/01/2019

Data de aceite: 09/09/2019

#### Correspondência:

Amanda Piassi Pinheiro

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

#### Trabalho realizado:

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) constitui-se, em termos globais, excluindo-se os cânceres de pele não melanoma, no mais frequente e comum tumor maligno entre as mulheres. Corresponde a 25,2% de todos os tumores e a uma taxa de incidência de 43,3/100 mil. É a primeira causa de morte por câncer entre as mulheres representando 14,7% de todos os óbitos<sup>1</sup>. Para o Brasil, estima que ocorrerão 59.700 casos novos de câncer de mama para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres<sup>1</sup>.

Apesar da incidência ter aumentado na maioria das regiões do mundo, nos países altamente desenvolvidos, as taxas de mortalidade apresentaram uma tendência de declínio devido à precocidade na detecção precoce, por meio de rastreamento populacional e das intervenções terapêuticas mais eficazes<sup>2</sup>. Nos países de baixa e média renda, o diagnóstico do CM ocorre em estágios mais avançados da doença, o que aumenta a morbidade relacionada ao tratamento e compromete a qualidade de vida e reduz a sobrevida dos pacientes. Assim, no intuito de modificar esse cenário, o Ministério da Saúde, recomenda a identificação da doença em estágios iniciais por intermédio das estratégias de detecção precoce. A mamografia bienal para as mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos é a estratégia de rastreio indicada<sup>1</sup>.

O cancer de mama é uma doença heterogênea e complexa com múltiplas formas clínicas, histopatológicas e moleculares. Com o avanço científico da genética tumoral, uma reclassificação do CM em subgrupos moleculares foi estabelecida considerando não só as características clínicas e imuno-histoquímicas do tumor, mas também os aspectos genéticos dos tumores mamários. O estudo dos genes tumorais mostrou que é possível avançar sobre a atual classificação dos carcinomas mamários.

Entretanto, o maior desafio é estabelecer para cada um desses tumores perfis biológicos bem distintos, de onde poderão ser evidenciadas deduções preditivas de sensibilidade tumoral às terapias disponíveis, bem como informações prognósticas<sup>3-4</sup>.

No CM, a sobrevida em 5 anos após o diagnóstico é de 88% e em 10 anos é de 77%. Os fatores mais conhecidos e determinantes para o prognóstico da evolução da doença são o estadiamento, tipo e grau histológico, expressão de receptores hormonais e mais recentemente a super expressão do HER-2. Além disso, alguns fatores prognósticos permitem nortear as decisões terapêuticas específicas para o tratamento do tumor, como receptor de estrogênio e a super expressão do HER-2, que se consolidaram como alvos terapêuticos<sup>5</sup>.

A utilização dos marcadores tumorais na avaliação do prognóstico do CM cresceu muito nos últimos anos. A análise imuno-histoquímica do CM é estabelecida através da dosagem de receptor de estrogênio (RE), de progesterona (RP), do receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) e do índice de proliferação celular Ki-67 localizados em cortes de tecido utilizando material parafinado. A partir da avaliação imuno-histoquímica dos RE, RP e HER-2 foi possível caracterizar os subtipos moleculares, o que proporciona informações sobre fatores prognósticos e alvos terapêuticos específicos<sup>6</sup>. Casos de CM que não expressam esses três marcadores são chamados de carcinomas mamários triplo negativos (CMTN).

Os estudos de Perou et al,<sup>3</sup> foram fundamentais no contexto da genética do CM<sup>3</sup>. Com o desenvolvimento de novas técnicas de análise molecular, iniciou-se um processo importante para avaliar diferenças genéticas que existem entre os diversos tumores originários do tecido mamário. Com o uso da análise tumoral pela técnica molecular, é possível separar carcinomas

mamários em cinco subgrupos, de acordo com a expressão de diversos genes relacionados aos receptores hormonais, ao crescimento celular, ao ciclo celular e origem no tecido mamário<sup>7</sup>. Nesses trabalhos, surgiu uma nova classificação subdividindo o CM a partir da expressão de diferentes grupos de genes. Essa classificação redistribuiu os CMs em cinco subtipos: luminal A, luminal B, normal breast-like, HER-2 e basalóide. Atualmente, além desses subtipos clássicos, são descritos, pela mesma metodologia, outros dois, o *claudin-low* e o apócrino.

O subtipo luminal A representa aproximadamente 60% dos casos de CM e exibe, em relação aos demais, o melhor prognóstico. São tumores positivos para RE e/ou RP, negativos para amplificação e/ou superexpressão de HER-2<sup>3,8</sup> e apresentam índice de Ki67 inferior a 14% de células neoplásicas imunomarcadas. Tem como terapias alvo-específicas para o tratamento sistêmico os antiestrogênicos, tamoxifeno e inibidores da aromatase. (Tabela 1)

**Tabela 1:** Perfis imunofenotípicos para classificação molecular por imuno-histoquímica dos tumores de mama

Subtipo molecular	Classificação com índice de Ki-67 de 14%
	Padrão de Imunomarcacão
Luminal A	RE+ e/ou RP+, HER-2- e Ki-67 <14%
Luminal B	RE+ e/ou RP+, HER-2- e Ki-67 14%
Superexpressão de HER-2	RE+ e/ou RP+, HER-2+ (luminal HER2)
Basalóide	RE-, RP- e HER2+
Triplo-negativo não basalóide	RE-, RP-, HER-2-, CK5+ e/ou EGFR+
	RE-, RP-, HER-2-, CK5- e EGFR-

HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; EGFR: receptor tipo 1 do fator de crescimento epidérmico; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; CK5: citoceratina5.

Os tumores do subtipo luminal B representam aproximadamente 20% dos casos de CM e podem ser subdivididos em 2 subtipos: HER-2 positivo e HER-2 negativo. Os luminais B HER-2 positivos expressam RE, superexpressam HER-2 e não depende do Ki67 ou RP. Os luminais B HER-2 negativos são RE positivos e/ou RP positivos, HER-2 negativos e apresentam Ki67 igual ou superior a 14 % de células neoplásicas imunomarcadas. São tumores associados à maior risco de recorrência, menor sobrevida livre da doença e maior resistência ao tamoxifeno<sup>8-9</sup>.

Um terceiro subtipo são os denominados HER-2 superexpressos e representam até 15 % de todos os tumores da mama. Possui elevada expressão da oncoproteína HER-2, porém apresenta negatividade para receptores hormonais. Esse subgrupo possui o segundo

pior prognóstico em relação aos demais<sup>10</sup>. As terapias-alvo contra HER-2 são eficazes, tanto na forma adjuvante, quanto no contexto metastático. As terapias anti-HER-2, hoje utilizadas como duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe, melhoram as taxas de resposta, reduzem a progressão da doença e melhoram a sobrevida<sup>10</sup>.

O outro subtipo molecular chama-se *basal-like* (basalóide) e representam 15 a 20% dos CM. Esse tipo tumoral não expressa receptores hormonais e HER-2 e expressa citoqueratinas de alto peso molecular/basais, CK5/6, 14 ou 17 e expressão de HER-1. Este subtipo demonstra um padrão prognóstico mais reservado, associado à menor sobrevida livre da doença e menor sobrevida global<sup>11</sup>.

Devido à ausência de imunomarcacão de RE, RP, HER-2, tumores basalóides são chama-

dos de “carcinomas de mamas triplo-negativos” (CMTN). Entretanto, os termos não são sinônimos: o primeiro é definido por expressão gênica em *microarray* de DNA, e o segundo, por critério imuno-histoquímico. Cerca de 50-75% dos tumores basalóides são triplo-negativos<sup>11</sup>.

A existência do subtipo normal-*like* é controversa já que não há uniformidade no padrão de expressão desses tumores. Esse subgrupo habitualmente apresenta negatividade para os marcadores tumorais usuais e possivelmente representam apenas uma contaminação com tecido mamário normal durante a realização das análises de perfil de expressão gênica<sup>12</sup>.

O subtipo *claudin-low*, identificado recentemente, demonstra um padrão imunofenotípico triplo-negativo não basalóide, com baixa expressão de genes das claudinas 3, 4 e 7 e perda da E-caderina. Sua frequência é estimada em 5% de todos os carcinomas de mama e ainda não possuem terapêutica específica<sup>13</sup>. Com reconhecimento do subtipo *claudin-low*, Prat e Perou<sup>14</sup> apresentaram dados comparativos de sobrevida livre de doença e sobrevida global que apontaram que essas neoplasias são agressivas, com prognóstico bem inferior aos luminais e discretamente melhor que o basalóide e o superexpressor de HER-2.

O outro subtipo, molecular apócrino, apresenta-se como triplo-negativo pela imunohistoquímica, porém com quase 100% da expressão dos receptores androgênicos (RA), os quais estão ausentes no basal-*like* e *claudin-low*. Seu prognóstico ainda não foi bem estudado; contudo, já foi referido que se aproxima dos luminais, com baixa capacidade de metastatização<sup>14</sup>.

O termo carcinoma de mama triplo negativo é utilizado para identificar os CM que apresentam negatividade na imuno-histoquímica para os receptores de estrogênio, progesterona e HER-2. Estudos demonstram que esse é um grupo heterogêneo de tumores e representam

aproximadamente 10–15% dos casos de câncer de mama<sup>8</sup>. Em sua grande maioria, os CMTN desenvolvem-se em pacientes mais jovens (abaixo dos 50 anos).

A maioria dos CMTN do ponto de vista histopatológico é de alto grau, grau 3 da classificação *Nottingham* e com classificação heterogênea. O prognóstico é bom nos carcinomas medulares, intermediário nos apócrinos e ruim nos ductais, lobulares e metaplásicos<sup>15</sup>. O índice proliferativo médio (Ki-67) é de 35%, variando de 10 a 90%.

O pico de recidiva dos CMTN parece ocorrer entre o primeiro e o terceiro ano após o diagnóstico, e grande parte das pacientes morre após cinco anos do tratamento inicial, o que é acentuadamente diferente do comportamento clínico esperado para os casos de carcinomas EP. Entretanto, após os primeiros cinco anos, o subtipo triplo-negativo parece ter menor chance de recidiva que estes<sup>16-17</sup>.

Os CMTN estão associados a um comportamento biológico mais agressivo, alto risco de recorrências, metástase à distância, pior sobrevida quando comparados com subtipos de tumores com receptores hormonais positivos e não se beneficiam de importantes modalidades terapêuticas como a terapia antiestrogênica e a anti-HER-2<sup>6</sup>. Os tumores triplo-negativos respondem à quimioterapia adjuvante em 69%<sup>18</sup>. Assim, despertam especial interesse para o desenvolvimento de alternativas de tratamento menos invasivos e que aumentem a sobrevida das pacientes.

Recentemente, Lehmann et al., mostraram que os tumores triplo-negativos são uma doença heterogênea, que nem todos são desfavoráveis e reconheceram seis subtipos de triplo-negativos usando análise de expressão gênica: basal-*like*, basal-*like* 2, imunomodulatório, mesenquimal, mesenquimal *stem-like* e luminal com receptores de androgênios. A importância



dessa nova subclassificação dos CMTN foi reportada por Msuda et al., os quais evidenciaram que a determinação do subtipo tumoral através da classificação de Lehmann pode servir como preditor independente da resposta patológica completa em pacientes com CMTN<sup>18-19</sup>.

O tratamento das pacientes com CMTN tem sido um desafio, devido à heterogeneidade da doença e à ausência de alvos moleculares bem definidos. Assim, nos últimos anos, diversos alvos de interesse têm sido estudados, incluindo o receptor de androgênio. O RA é da família dos receptores esteróides e são frequentemente co-expresso com RE, RP e/ou HER- 2, com uma frequência de 6,6 a 75% entre os casos de CMTN. Utiliza-se um ponto de corte de 10% para definir a positividade de RA<sup>20-23</sup>.

Os principais achados sobre o papel do RA no CMTN foram publicados pelo grupo de Lehmann et al., que demonstraram que os androgênios modulam processos biológicos importantes, que se expressos, estão associados com a proliferação celular e a formação de tumores. Entretanto, outros estudos mostram que a administração de androgênio em células que expressavam RA ocorreu proliferação reduzida. Portanto, a relevância biológica do RA nesse grupo permanece controversa até hoje<sup>18,24</sup>.

A expressão de RA em CMTN tem valor prognóstico e tem sido associado à menor tamanho tumoral, menor grau histológico, estágios clínicos mais iniciais, menor índice de proliferação avaliado pelo Ki-67 e a tumores menos agressivos. Em contrapartida, a menor expressão de RA se correlaciona com o aparecimento precoce de metástases, menor intervalo livre de doença e menor sobrevida. Isto sugere que o RA pode servir como alvo terapêutico e um marcador de prognóstico para os CMTN. Assim, este estudo tem como objetivo avaliar a associação da expressão do receptor androgênio com fatores clinicopatológicos e

fatores de prognóstico em tumores de mama triplo-negativos<sup>24-26</sup>.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, analítico, de delineamento transversal, retrospectivo de pacientes diagnosticadas com tumores de mama triplo-negativos no Hospital do Servidor Público do Estadual, "Francisco Morato de Oliveira", São Paulo, SP, entre o período de julho de 2013 a dezembro de 2014. As pacientes foram selecionadas a partir de uma série sequencial de dados obtidos das que foram submetidas a procedimentos de diagnóstico ou de cirurgia de câncer de mama no local e período já descrito.

O grupo original consistia de 26 pacientes; entretanto, 9 foram excluídas por falta de disponibilidade de prontuários ou por insuficiência de dados clinicopatológicos. Três foram excluídas do estudo devido à ausência de amostra de blocos de parafina no setor de anatomia patológica e uma foi excluída por esgotamento de tecido no bloco de parafina, impossibilitando a leitura da imuno-histoquímica. Assim, o grupo de estudo final foi composto por 13 pacientes, subdividido em dois grupos: as que expressavam RA e aquelas que não expressavam RA.

Informações sobre idade, IMC, paridade, história familiar, data do diagnóstico e seguimento clínico foram obtidas a partir de registros médicos contidos nos prontuários do HSPE, assim como por contato telefônico com as pacientes. Informações sobre tipo e grau histológico, tamanho tumoral, metástase linfonodal estavam nos relatórios anatomopatológicos.

A coloração imuno-histoquímica foi realizada de maneira padronizada no laboratório. Todas as amostras teciduais foram previamente fixadas em formol a 10% e emblocadas em pa-

rafina. Brevemente, cortes histológicos de 4 a 5 µm foram obtidos das amostras e montados em lâminas silanizadas (organosilano, marca Sigma) a 6%. Os cortes histológicos assim obtidos foram desparafinados em xilol e reidratados em gradiente seriado de alcoóis. A seguir, foram submetidos à recuperação antigênica pelo calor úmido em tampão citrato a 10mM por 4 minutos utilizando-se panela de pressão elétrica da marca Philco. Após o aquecimento, as lâminas foram submetidas a choque térmico, em água destilada a temperatura ambiente. A atividade da peroxidase endógena foi bloqueada por banho de 5 minutos em peróxido de hidrogênio 10v. O bloqueio da coloração inespecífica de fundo foi atingido submetendo-se as lâminas a banho de solução de leite em pó desnatado Molico®, marca Nestlé. Foi utilizado anticorpo anti-receptor de androgênio (marca Leica/Novocastra; clone 2F12) diluído 1/200 em tampão fosfato (PBS) e incubado por 24h na temperatura de 4-8° C. A amplificação de sinal foi obtida usando-se um sistema por polímeros (kit Envision, marca Dako) seguindo-se as instruções do fabricante. A reação foi revelada por reagente cromógeno 3,3'- tetra-hidrocloreto de diaminobenzidina em meio líquido fornecido juntamente com o kit de amplificação. Após revelação da reação, usou-se contra coloração pela Hematoxilina de Harris e os cortes foram desidratados e montados com lamínula.

Para controle positivo utilizamos cortes de adenocarcinoma prostático e para controle negativo a fase de reação com o anticorpo primário foi suprimida. Os resultados foram obtidos por contagem direta de células ao microscópio de luz e foram aceitos como positivos resultados acima de 10% de células tumorais marcadas.

Após coletadas as informações, os dados foram tabulados no programa Excel do Windows e analisados com o auxílio do programa Epi Info 7.1 e Stata 12.0. As variáveis contínuas

são apresentadas através de média e desvio padrão ou mediana e quartis dependendo da sua distribuição. As frequências foram apresentadas a partir de percentagens. A comparação entre grupos foi feita através de teste exato de Fisher ou teste t de Student. Parainferência prognóstica, as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier foram obtidas a partir da data do diagnóstico até a data do último registro de seguimento ou óbito e comparadas pelo teste de afundamento tardio. Um valor de p 0,05 foi considerado o limiar para significância estatística.

## RESULTADOS

### Características clínicas e patológicas das pacientes

As características clínicopatológicas das pacientes estão resumidas na tabela 2. A idade média das pacientes era de 57,15 (+- 12,5) anos, sendo que 4 (30,8%) tinham menos de 50 anos e 9 (69,2%) apresentavam 50 anos ou mais. Com relação ao Índice de Massa Corpórea (IMC), cinco mulheres (38,5 %) tinham IMC normal e 8 (61,5%) apresentavam algum grau de sobrepeso ou obesidade. 11 (74,6%) tinham tido pelo menos um parto e 3 (23%) tinham história familiar de câncer de mama. A maioria das pacientes, 4 (30,8%), no momento do diagnóstico exibia estadiamento clínico IA. Dentre elas 9 (69,2%) foram submetidas a cirurgia conservadora e 4 (30,8%) realizaram cirurgia radical. A maioria, 8 (61,5 %) realizou esvaziamento axilar, e 9 (69,2%) apresentaram metástase linfonodal. Todas as pacientes (n =13) realizaram radioterapia pós cirurgia e 7 (53,85% ) realizaram quimioterapia adjuvante.

Com relação às características tumorais, 9 (69,2%) dos tumores tinham diagnóstico de carcinoma ductal invasivo, 9 (69,2%) tinham tamanho com 2 cm ou mais e 7 (53,85%) apresentavam grau 2 histológico. A maioria dos tumores exibia necrose tumoral, 9 (69,25%) e Ki67 alto, 7 (53,85%).



**Tabela 2:** Características clínicopatológicas das mulheres com carcinoma de mama triplo negativo

<b>Idade</b>	<b>n (%)</b>	<b>Metástase linfonodal</b>	<b>n (%)</b>
< 50 anos	4 (30,8)	Não	9 (69,2)
≥ 50 anos	9 (69,2)	Sim	4 (30,8)
<b>IMC</b>	<b>n (%)</b>	<b>Radioterapia</b>	<b>13 (100)</b>
Normal	5 (38,5)	<b>Quimioterapia adjuvante</b>	<b>n(%)</b>
Acima do peso	4 (30,7)	Não	6 (46,15)
Obesidade grau I	2 (15,4)	Sim	7 (53,85)
Obesidade grau III	2 (15,4)		
<b>Paridade</b>	<b>n (%)</b>	<b>Tipo histológico</b>	<b>n (%)</b>
Nuligesta	2 (15,4)	CD invasivo tipo especial	3 (23,1)
1	11 (74,6)	CD invasivo	9 (69,2)
		CL pleomórfico	1 (7,7)
<b>História familiar</b>	<b>n (%)</b>	<b>Tamanho tumoral</b>	<b>n (%)</b>
Não	10 (76,9)	T1	4 (30,8)
Sim	2 (23,1)	T2	5 (38,4)
		T3	2 (15,4)
		T4	2 (15,4)
<b>Estágio</b>	<b>n (%)</b>	<b>Grau Histológico</b>	<b>n (%)</b>
IA	4 (30,8)	I	0 (0)
IIA	3 (23,0)	II	7 (53,85)
IIB	1 (7,7)	III	6 (46,15)
IIIA	2 (15,4)		
IIIB	2 (15,4)		
IV	1 (7,7)		
<b>Cirurgia</b>	<b>n (%)</b>	<b>Necrose tumoral</b>	<b>n (%)</b>
Conservadora	9 (69,2)	Não	4 (30,8)
Radical	4 (30,8)	Sim	9 (69,2)
<b>Esvaziamento axilar</b>	<b>n (%)</b>	<b>Ki67</b>	<b>n (%)</b>
Não	5 (38,5)	< 14	6 (46,1)
Sim	8 (61,5%)	>14	7 (53,9)

CD= Carcinoma ductal

### Expressão de receptores androgênicos

A tabela 3 descreve os resultados da expressão de receptores de androgênios em 13 casos de CMTN. A média de idade nas pacientes que expressaram RA era de 58,5 (+-15,8) anos e naquelas que não possuíam RA era de 55,0 (+-4,7) anos. Comparando-se as duas médias de idade ( $p=0,63$ ) não há diferença estatística entre as idades de quem tem RA (+) ou RA (-). Assim, é possível comparar os grupos porque eles são homogêneos na idade. Entre as variáveis clínicopatológicas não houve

diferença estatística quanto à distribuição da positividade dos receptores de androgênio.

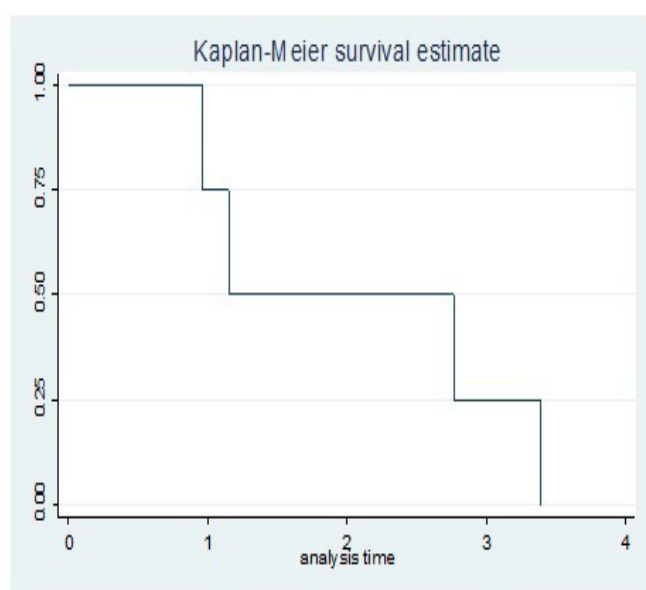
A maioria dos tumores RA positivos ocorreram em pacientes maiores de 50 anos que realizaram cirurgia conservadora com esvaziamento axilar e não tinham histórico familiar de câncer de mama. Com relação às características tumorais, a maioria dos tumores RA positivos eram menores ou iguais a 2 cm, 6 (75%), apresentavam Ki67 baixo, não apresentavam metástase linfonodal e eram do tipo histológico carcinoma ductal invasivo, 5 (62,5%).

**Tabela 3:** Características clinicopatológicas dos CMTN e associação com RA

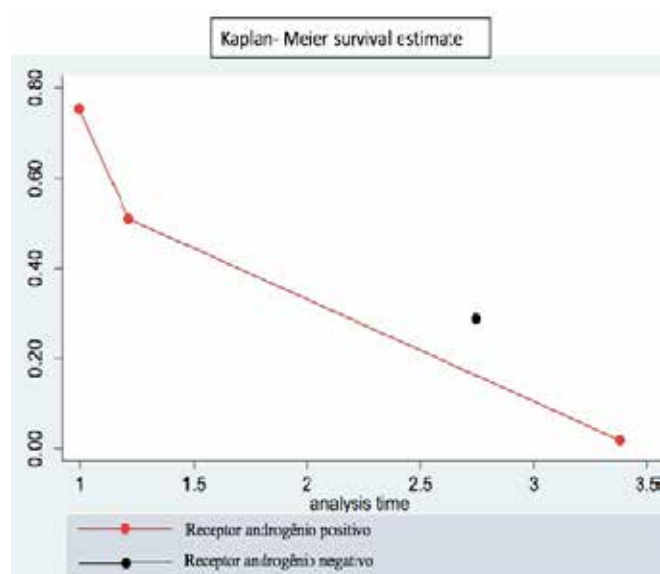
	RA (+) n (%)	RA (-) n (%)	Valor de p
	8 (61,5)	5 (39,5)	
<b>Media idade</b>	58,5	55,0	0,63
	<b>Idade n (%)</b>		
< 50 anos	3 (37,5)	1 (20)	0,49
≥ 50 anos	5 (62,5)	4 (80)	
	<b>História familiar n (%)</b>		
Não	7 (87,5)	3 (60)	0,31
Sim	1 (12,5)	2 (40)	
	<b>Tamanho tumoral n (%)</b>		
T1	6 (75)	3 (60)	0,51
T2	2 (25)	2 (40)	
	<b>Cirurgia n (%)</b>		
Conservadora	5 (62,5)	4 (80)	0,49
Radical	3 (37,5)	1 (20)	
	<b>Esvaziamento axilar n (%)</b>		
Não	3 (37,5)	2 (40)	0,68
Sim	5 (62,5)	3 (60)	
	<b>Metástase linfonodal n (%)</b>		
Não	5 (62,5)	4 (80)	0,49
Sim	3 (37,5)	1 (20)	
	<b>Quimioterapia adjuvante n (%)</b>		
Não	4 (50)	2 (40)	0,59
Sim	4 (50)	3 (60)	
	<b>Grau histológico n (%)</b>		
I	0 (0)	0 (0)	0,59
II	4 (50)	3 (60)	
III	4 (50)	2 (40)	
	<b>Necrose tumoral n (%)</b>		
Não	2(25)	2(40)	0,51
Sim	6(75)	3(60)	
	<b>Ki67 n (%)</b>		
Não	5 (62,5)	1 (20)	0,18
Sim	3 (37,50)	4 (80)	
	<b>Óbito n(%)</b>		
Não	5 (62,5)	4 (80)	0,49
Sim	3 (37,5)	1 (20)	
	<b>Recidiva n(%)</b>		
Não	6 (75)	3(60)	0,51
Sim	2 (25)	2(40)	

Valor de p: calculado pelo Teste Exato de Fisher

A sobrevida média global entre o diagnóstico e o óbito (em meses) foi de 25,15 (+/- 14,5) meses (Figura 1). O tempo médio de sobrevivência foi de 33 meses para pacientes RA-negativo e 41 meses para RA-positivo. Contudo, não houve diferença estatística entre os grupos e o tempo de óbito como se vê na curva de sobrevida de Kaplan-Meyer ( $p = 0,91$ ). A recidiva ocorreu em quatro pacientes, mas, por falta de dados nos prontuários, não foi possível a avaliação da sobrevida livre da doença. (Figuras 1 e 2)



**Figura 1:** Curva de estimativa de sobrevivência Kaplan-Meyer em pacientes portadores de câncer de mama triplo negativo CMTN



**Figura 2:** Curva de estimativa de sobrevivência Kaplan-Meyer de acordo com a expressão de RA [ $p = 0,918$ ; RA (+):  $n = 3$ , RA (-):  $n = 1$ ]

## DISCUSSÃO

Este estudo foi elaborado para determinar a prevalência de positividade da expressão do RA, avaliada entre treze pacientes com carcinomas de mama triplo-negativos, e correlacionar a positividade de RA com características clinicopatológicas e fatores de prognóstico. O maior interesse do estudo era determinar a frequência de tumores que eram RA positivos, pois isto poderia fornecer uma nova opção terapêutica para os CMTN.

A frequência da expressão de RA em CMTN varia de 10% a 75 %<sup>27,28</sup>. Neste estudo, encontrou-se 61,5%. Esta prevalência relativamente alta de tumores RA positivos é um achado importante para corroborar com a avaliação rotineira de pesquisa de RA em carcinomas de mama triplo-negativos o que poderia ser orientador na sua terapias. Tsutsumi et al., recomendam que o RA deveria ser incorporado ao painel imuno-histoquímico para a classificação do câncer de mama, além da pesquisa de RE e RP<sup>29</sup>.

A expressão de RA tem sido considerada, por muitos autores, um fator prognóstico favorável<sup>27,30</sup>. No estudo de Luo et al., em 2010, cujo objetivo foi investigar a expressão de RA no CMTN e verificar sua correlação com suas características clínicas, patológicas e de prognóstico, foi concluído que a expressão de RA teve relação positiva com o aumento de sobrevida livre de doença e sobrevida geral em pacientes com tumor de mama triplo-negativo, em 5 anos. No estudo atual, a positividade de RA não foi associada com aumento da sobrevida global em CMTN. Este resultado pode estar relacionado ao número relativamente pequeno de amostras analisadas.

Pacientes deste estudo apresentaram diferentes características quando comparados com outros. Por exemplo, na amostra estudada por Carey et al.<sup>31</sup>, as mulheres tinham menos de 50 anos e tinham maior prevalência de tumor de grau 3 (81%). Por outro lado, Haffy et al.<sup>32</sup>, estudavam casos em que o tamanho do tumor

menor que 2cm era mais frequente (78%) e a metástase linfonodal era menos observada (25%) do que neste estudo. Nos dois trabalhos, o tipo histológico carcinoma ductal invasivo foi observado em maior percentual de casos (84-85%) do que a nossa série (69,2%). Essas diferenças podem ser explicadas pela ineficiência parcial dos programas de rastreamento do câncer de mama no Brasil, onde as pacientes iniciam o tratamento quando a doença já está em estágio mais avançado. A média de idade no diagnóstico da doença primária em nossa casuística é pelo menos 2 anos maior do que em outros estudos e o perfil é pior em quase todos os aspectos observados, o que confirma que as pacientes aqui analisadas foram diagnosticadas em estágio mais avançado da doença.

Há décadas é conhecido que os androgênios influenciam no desenvolvimento mamário normal. Na carcinogênese, porém, somente nos últimos anos os mecanismos vêm sendo elucidados. Sabe-se que os estrogênios estimulam o desenvolvimento mamário e os androgênios inibem<sup>33</sup>. A hipótese de que os androgênios estão diretamente envolvidos na carcinogênese da mama é baseada na presença de RA na maioria dos cânceres de mama, como pode ser visto neste estudo (61,5%). Estudos propõem que os androgênios ao se ligarem em tumores com RA positivo associam-se a melhor sobrevida livre de doença e maior sobrevida global. Essas associações constituem importante informação prognóstica clínica e

patológica. Recentemente, a expressão de RA em um tumor é considerada indicador de menor potencial de malignidade. Assim, isso forneceria uma nova gama de alvos terapêuticos para CMTN.

Apesar de vários estudos sobre o tema, ainda não há um consenso absoluto sobre a associação entre a expressão de RA e maior sobrevida. Neste estudo não se pôde demonstrar que o RA é um marcador de bom prognóstico. Isto poderia estar relacionado com o pequeno tamanho amostral. Entretanto, mesmo com as limitações, acredita-se ser esta linha de pesquisa promissora pela necessidade de encontrar novos alvos moleculares para tratamento do CMTN, que ainda possui um prognóstico reservado. Espera-se que estudos maiores, com amostragem mais expressivas e com inclusão de outras variáveis clínicas, talvez possam elucidar a relevância da RA no câncer de mama triplo negativo e a possibilidade de bloquear sua proliferação por meio de terapias direcionadas e efetivas.

## CONCLUSÃO

Este estudo pôde confirmar a expressão de receptores de androgênios em carcinoma mamário triplo negativo. Entretanto, sob o ponto de vista do prognóstico, a imunorreatividade do receptor de androgênio não foi associada com melhor sobrevida das pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2018: incidência do Câncer no Brasil [Internet]. 2018 [citado 2019 Ago 18]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>.
2. Stewart BW, Wild CP, (Ed's.). World cancer report 2014. Lyon: IARC; 2014.
3. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797):747-52.
4. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol*. 2006; 37(9): 1217-26.

5. Buitrago F, Uemura G, Sena MC. Fatores prognósticos em câncer de mama. *Com Ciênc Saúde*. 2011; 22(sup. esp.1): 69-82.
6. Geyer FC, Marchiò C, Reis-Filho JS. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology*. 2009; 41 (1): 77-88.
7. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol*. 2005; 23(29): 7350-60.
8. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(19): 10869-74.
9. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(10):736-50.
10. Constantinidou A, Smith I. Is there a case for anti-HER2 therapy without chemotherapy in early breast cancer? *Breast*. 2011; 20(Suppl 3):S158-S61.
11. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(16):5367-74.
12. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist*. 2011; 16 Suppl 1:61-70.
13. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010; 12(5):R68.
14. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*. 2011; 5(1):5-23.
15. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 4429-34.
16. Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, Norris B, Kennecke H, Chia S, et al. Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC Clinical Trials Group IND.163. *J Clin Oncol*. 2009; 27(27): 4536-41.
17. Rakha EA, El-Rehim DA, Paish C, Green AR, Lee AH, Robertson JF, et al. Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance. *Eur J Cancer*. 2006; 42(18): 3149-56.
18. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietersenpol JA. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011; 121(7):2750-67.
19. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(19):5533-40.
20. Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP, et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1987; 56(4):489-92.
21. Safarpour D, Pakneshan S, Tavassoli FA. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified? *Am J Cancer Res*. 2014; 4(4):353-68.
22. McNamara KM, Yoda T, Takagi K, Miki Y, Suzuki T, Sasano H. Androgen receptor in triple negative breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013; 133:66-76.
23. Tang D, Xu S, Zhang Q, Zhao W. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Med Oncol*. 2012; 29(2): 526-33.
24. McNamara KM, Yoda T, Miki Y, Chanplakorn N, Wongwaisayawan S, Incharoen P, et al. Androgenic pathway in triple negative invasive ductal tumors: its correlation with tumor cell proliferation. *Cancer Sci*. 104(5): 639-346.

25. Witzel I, Graeser M, Karn T, Schmidt M, Wirtz R, Schütze D, et al. Androgen receptor expression is a predictive marker in chemotherapy treated patients with endocrine receptor-positive primary breast cancers. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013; 139(5):809-16.
26. Ni M, Chen Y, Lim E, Wimberly H, Bailey ST, Imai Y, et al. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Cell.* 2011;20(1):119-31.
27. Luo X, Shi YX, Li ZM, Jiang WQ. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *China J Cancer.* 2010; 29(6):585-90.
28. Agoff SN, Swanson PE, Linden H, Hawes SE, Lawton TJ. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations. *Am J Clin Pathol.* 2003; 120(5): 725-31.
29. Tsutsumi Y. Apocrine carcinoma as triple-negative breast cancer: novel definition of apocrine-type carcinoma as estrogen/progesterone receptor-negative and androgen receptor-positive invasive ductal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42(5): 375-86.
30. Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K, et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(7): 1867-74.
31. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(8): 2329-34.
32. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(36): 5652-7.
33. Dimitrakakis C, Bondy C. Androgens and the breast. *Breast Cancer Res.* 2009; 11(5):212.



Denise Moraes Horiy<sup>1</sup>, Nafice Costa Araújo<sup>1</sup>

## Lúpus eritematoso sistêmico de início tardio

### *Late-onset systemic lupus erythematosus*

#### Artigo Original

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

#### RESUMO

**Objetivo:** O estudo avaliou as características da população diagnosticada com lúpus eritematoso sistêmico após os 50 anos de idade que passou em consulta ambulatorial em 2017. **Métodos:** Esta avaliação foi desenvolvida através da revisão de prontuários. Selecionou-se um total de 32 pacientes que preencheram os critérios da pesquisa. 353 pacientes passaram em consulta ambulatorial no serviço de reumatologia em 2017, dos quais 32 preencheram estes critérios: seguimento ambulatorial regular, mais que 50 anos de idade no momento do diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico pelos critérios do American College of Rheumatology 1997. Foram critérios de não inclusão: pacientes sem seguimento ambulatorial regular, pacientes com menos de 50 anos no momento do diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, e outros que não preenchiam os critérios diagnósticos de lúpus eritematoso sistêmico. Foram tabulados os seguintes dados: sexo, idade, idade na época do diagnóstico, critérios diagnósticos manifestados, comorbidades, neoplasias, manifestações infecciosas, realização de biópsia renal, medicação utilizada, necessidade de imunossupressão, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index registrado na última consulta. A amostra foi dividida em: Grupo 1 com os pacientes que receberam algum tipo de imunossupressão com azatioprina, micofenolato, rituximabe ou ciclofosfamida e Grupo 2 com os pacientes sem história de imunossupressão. Estes grupos foram comparados usando-se teste estatístico e admitindo-se como significativo  $p < 0.05$ . **Resultados e conclusão:** Os 32 pacientes eram mulheres, com média de idade de 69,9 e 66,6 anos nos Grupos 1 e 2, com tempo médio de diagnóstico de 12,3 e 7,1 anos, respectivamente. O tempo de diagnóstico foi significativamente maior no Grupo 1 ( $p 0,05$ ). A lesão cutânea aguda foi mais comum no Grupo 2 ( $p 0,035$ ). A proteinúria  $> 500\text{mg}/24\text{h}$  e manifestações neurológicas prevaleceram no Grupo 1 ( $p 0,011$  e  $p 0,033$  respectivamente). A necessidade de pulso com corticóide intravenoso e biópsia renal também foram maiores neste grupo. Não houve diferença significativa entre a faixa etária dos grupos, nem nos demais critérios de diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico, número de infecções, tipos de comorbidades, neoplasias, uso de hidroxicloroquina e maculopatia, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index registrado na última consulta. Também no grupo 2 foram realizadas mais biópsias renais, provavelmente para classificar os índices de atividade/cronicidade para adequação terapêutica.

**Descritores:** Lúpus erimatoso sistêmico; Imunossupressão; Biópsia renal

#### ABSTRACT

**Objective:** The study evaluated the characteristics of the population diagnosed with systemic lupus erythematosus after the age of 50 who underwent outpatient visits in 2017. **Methods:** This evaluation was developed by reviewing the medical records, selecting 32 patients who met the criteria of the research. 353 patients underwent outpatient visits in rheumatology in 2017, 32 of whom fulfilled these criteria: regular outpatient follow-up, more than 50 years old at diagnosis of systemic lupus erythematosus according to the criteria of American College of Rheumatology 1997. Exclusion criteria: patients without outpatient follow-up regular, patients less than 50 years old at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis, patients who did not meet the diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus. The following data were tabulated: sex, age, age at the time of diagnosis, diagnostic criteria manifested, comorbidities, neoplasms, infectious manifestations, renal biopsy, medication used, need for immunosuppression, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index recorded at the last visit. The sample was divided into: Group 1 with patients who received some type of immunosuppression with azatioprine, mycophenolate, rituximab or cyclophosphamide and in Group 2 with patients with no history of immunosuppression. These groups were compared using statistical test and assumed as significant  $p < 0.05$ . **Results and conclusion:** Systemic lupus erythematosus is a disease that is more common in women of childbearing age, but can also be late onset with different clinical manifestations. The study demonstrated a relationship between longer diagnosis and the need for immunosuppression. The acute cutaneous lesion was more commonly found in the group that did not require immunosuppression. According to the literature, renal damage and neurological impairment are serious manifestations and were more common in Group 2. Also in this group we found more renal biopsies, probably in order to classify activity/chronicity indexes for therapeutic adequacy.

**Keywords:** Lupus erythematosus systemic; Immunosuppressants; Renal biopsy

Data de submissão: 15/10/2019

Data de aceite: 30/10/2019

#### Correspondência:

Denise Moraes Horiy

Serviço de Reumatologia 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.  
E-mail: de\_moraes@hotmail.com

#### Trabalho realizado:

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

## INTRODUÇÃO

O lúpus erimatoso sistêmico é uma doença crônica do tecido conjuntivo, autoimune, que pode acometer vários órgãos e sistemas. Sua etiologia é multifatorial, e conta com fatores hormonais, genéticos e ambientais. Tipicamente evolui com períodos de atividade e remissão, com apresentações clínicas variáveis: desde quadros mais brandos, com pouco acometimento sistêmico, até manifestações extremamente graves com falência renal ou desfecho fatal<sup>1</sup>.

A doença acomete preferencialmente mulheres em idade fértil: dos 15-45 anos, porém não há faixa etária isenta de risco para o desenvolvimento do LES. Diz-se que quando a doença se inicia após os 50 anos de idade, o LES é de início tardio. Essa forma corresponde a cerca de 3,5-21,6% dos indivíduos com a afecção. Imaginava-se que a doença tivesse uma manifestação mais branda nesses casos seria pela quiescência hormonal, uma vez que atribui-se também a fatores hormonais sua etiopatologia pela observação de maior prevalência em mulheres em idade reprodutiva e flares da doença na gestação<sup>1-2</sup>.

## OBJETIVO

Encontrar determinantes para o uso de imunossupressores em pacientes com LES de início após os 50 anos de idade e definir suas características demográficas e laboratoriais.

## MÉTODOS

Esta avaliação foi desenvolvida através da revisão de 353 prontuários de pacientes que passaram em consulta no ambulatório de LES da Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, entre 01/01/2017 e 31/12/2017 e preenchem os critérios para LES do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1997.

Foram selecionados para análise mais detalhada 32 pacientes com o diagnóstico de início tardio e excluídos da análise todos os

pacientes que preencheram critérios de LES ACR 1997 antes de completar 50 anos de idade. Coletou-se dados sobre os critérios diagnósticos apresentados por cada paciente, suas comorbidades, incluindo manifestações neoplásicas, medicamentos e tempo de uso de corticoterapia, necessidade de imunossupressão e realização ou não de biópsia renal.

A amostra foi dividida em dois grupos, de acordo com o uso de imunossupressão: No grupo 1 (n= 11), os pacientes receberam azatioprina, micofenolato de mofetila, rituximabe ou ciclofosfamida e grupo 2 (n= 21) não teve história de imunossupressão.

Para a análise, foram utilizados os testes de média, desvio padrão, frequência (%), t-student, Mann-Whitney e Qui-quadrado. Foi considerado estatisticamente significativo  $P < 0,05$ .

Os dados obtidos foram utilizados somente para esta pesquisa e não há benefícios ou prejuízos diretos para os pacientes, acredita-se, porém que os resultados obtidos podem ajudar a compreender qual é o perfil de pacientes com LES de início tardio em seguimento clínico no ambulatório da Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

## RESULTADOS

A média de idade foi de  $69,91 \pm 10,71$  e  $66,62 \pm 7,58$  anos, para o grupo 1 e o grupo 2, respectivamente ( $p = 0,32$ ); mas o tempo médio de diagnóstico foi maior no grupo 1 ( $12,36 \pm 8,85$  anos,  $p = 0,05$ ).

A lesão cutânea aguda foi mais comum no grupo 2 (n= 18,  $p = 0,03$ ).

As manifestações renais e neurológicas prevaleceram no grupo 1 (n=5,  $p = 0,01$  e n= 3,  $p = 0,03$ , respectivamente).

A necessidade de pulso com corticosteróide endovenoso (n=6,  $p < 0,001$ ) e biópsia renal (n= 5,  $p = 0,0023$ ) também foram significativamente maiores no grupo 1.

A hidroxicloroquina foi usada por todos os pacientes dos dois grupos.

Os anticorpos mais prevalentes foram ANA, anti-DNA e anti-SM, sem diferença estatística entre os grupos.

A síndrome de Sjögren secundária esteve presente em 6 pacientes do grupo 2 e zero pacientes no grupo 1 ( $p = 0,07$ ).

## DISCUSSÃO

A incidência de LES é cerca de 8,7 casos novos por 100.000 habitantes no Rio Grande do Norte. Sua prevalência é de um a cinco pacientes a cada 10.000 habitantes, mais comum no sexo feminino 12:1, porém estudos demonstram índices menores para LES de início tardio, cerca de 3,2 – 9 mulheres para cada homem acometido. No presente estudo todas as pacientes dos grupos 1 e 2 são do sexo feminino<sup>2</sup>.

A maior prevalência do LES em idade fértil e sua exacerbação nas gestações sugerem uma correlação hormonal com a doença; radiação ultravioleta e infecções virais também parecem influenciar na sua patogênese, porém ainda sem mecanismos bem conhecidos<sup>3</sup>.

Alguns estudos das décadas de 60 e 70 sugerem que o LES de início tardio teria um curso mais brando e de melhor prognóstico. Porém, nesta amostra cerca de 34% das mulheres necessitaram receber algum tipo de imunossupressão. O estudo demonstrou ainda, uma relação entre uma doença de longa data e a necessidade de imunossupressão nesses pacientes<sup>3</sup>.

Lesão cutânea aguda foi mais comum no Grupo 2 ( $p = 0,035$ ).

Já proteinúria maior que 500mg em 24h e manifestações neurológicas prevaleceram no Grupo 1 ( $p = 0,011$  e  $p = 0,033$  respectivamente). Conforme a literatura, essas manifestações são graves e podem necessitar de imunossupressão. Também neste grupo encontramos mais biópsias renais, provavelmente a fim de classificar índices de atividade/cronicidade para melhor adequação terapêutica<sup>4</sup>.

Não houve diferença significativa entre a faixa etária dos grupos, nem nos demais

critérios de diagnóstico do LES, número de infecções, tipos de comorbidades, neoplasias, uso de hidroxicloroquina, maculopatia e classificação SLEDAI registrado na última consulta.

A amostra total teve os critérios de: serosite, acometimento neurológico, plaquetopenia e positividade de anti DNA semelhantes ao encontrado na população com LES geral estudada pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Lesão cutânea crônica, sinovite, proteinúria, anemia, positividade de FAN e anticorpos antifosfolípidos foram menos frequentes. Enquanto o acometimento cutâneo agudo, úlceras orais, leucopenia ou linfopenia e anti-Sm positivo foram mais prevalentes nesta população quando comparados ao estudo da UFRN<sup>3-5</sup>. (Tabela 1)

**Tabela 1:** Prevalência das manifestações de LES na amostra total

<b>Critério</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Cutâneo agudo	23	71,87
Cutâneo crônico	5	15,62
Úlceras	10	31,25
Alopecia	10	31,25
Sinovite	18	56,25
Serosite	7	21,87
Proteinúria	6	18,75
Neurológico	3	9,37
Anemia hemolítica	1	3,12
Leucopenia ou linfopenia	19	59,37
Plaquetopenia	5	15,62
FAN	30	93,75
Anti DNA	11	34,37
Anti SM	10	31,25
Antifosfolípide	2	6,25
Consumo de complemento	12	37,5
Coombs direto positivo	1	3,12
Anti Ro	13	40,62
Anti La	5	15,62

## CONCLUSÃO

O LES é uma doença que acomete predominantemente mulheres em idade fértil, mas também apresenta um sub grupo de início tardio, com suas particularidades, devendo

ser lembrado como diagnóstico diferencial em paciente idosos. É necessário atenção a esse subgrupo para identificarmos possíveis manifestações graves do LES de início tardio e sua adequada intervenção terapêutica precoce.

## REFERÊNCIAS

1. Meinão IM, Sato EI. Lúpus eritematoso sistêmico de início tardio. Einstein. 2008; 6 (Supl 1):S40-S7.
2. Vilar MJ, Rodrigues JM, Sato EI. Incidência de lúpus eritematoso sistêmico em Natal, RN - Brasil. Rev Bras Reumatol. 2003; 43 (6): 347-51.
3. Bezerra EL, Vilar MJ, Barbosa OF, Santos SQ, Castro MA, Trindade MC, Sato EI. Lúpus eritematoso sistêmico (LES): perfil clínico-laboratorial dos pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e índice de dano nos
- pacientes com diagnóstico recente. Rev Bras Reumatol. 2005; 45(6):339-42.
4. Prado AD, Rost CE, Keiserman MW, Staub HL. Perfil clínico-laboratorial de pacientes do Ambulatório de Lupus Eritematoso Sistêmico do Hospital São Lucas da PUCRS. Sci Med. 2007; 17(3):168-70.
5. Sayarlioglu M, Cefle A, Kamali S, Gul A, Inanc M, Ocal L, et al. Characteristics of patients with late onset systemic lupus erythematosus in Turkey. Int J Clin Pract. 2005; 59(2):183-7.

Mayara de Castro Silva del Castillo<sup>1</sup>,  
Andrea Pescadinha Emery de Carvalho<sup>1</sup>,  
Veridiana Aun Rufino Pereira<sup>1</sup>

## Avaliação de autoimunidade em pacientes com urticária ao frio

### *Evaluation of autoimmunity in patients with cold urticaria*

#### Artigo Original

1. Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

#### RESUMO

**Introdução:** A associação entre urticária crônica espontânea e auto-imunidade tem sido bem documentada. Alguns autores acreditam que uma das causas secundárias de urticária ao frio seja a presença de auto-anticorpos. **Objetivo:** Avaliar a presença de auto-anticorpos nos pacientes com urticária ao frio mediante resultado do nível sérico de auto-anticorpos antitireoidianos e do teste do soro autólogo. **Métodos:** Estudo realizado a partir da avaliação de prontuários de pacientes com queixa de urticária induzida, submetidos ao teste de urticária física com positividade no teste do gelo, entre janeiro de 2013 a novembro de 2017. **Resultados:** Foram analisados os prontuários de 19 pacientes com idades entre 13 e 71 anos no início da investigação para urticária ao frio. Destes, 12 (63%) eram mulheres e 7 (37%) homens. Dos 19 pacientes com teste do gelo positivo, 11 realizaram investigação para auto-imunidade. Nesse grupo, 7 realizaram o teste do soro autólogo e 10 realizaram pesquisa de auto-anticorpos antitireoidianos. Com relação à pesquisa de auto-imunidade, encontramos uma positividade do teste do soro autólogo de 29% e de 20% para auto-anticorpos antitireoidianos. **Conclusões:** Observou-se presença de auto-anticorpos nas urticárias ao frio, porém é preciso elucidar melhor essa associação.

**Descritores:** Urticária; Autoimunidade; Síndromes periódicas associadas à criopirina; Gêlo/teste; Autoantígenos; Antitireoideos

#### ABSTRACT

**Introduction:** The association between spontaneous chronic urticaria and autoimmunity has been well documented. Some authors believe that one of the secondary causes of cold urticaria is the autoantibodies presence. **Objective:** To evaluate the autoantibodies presence in patients with cold urticaria according to serum level results of antithyroid autoantibodies and the autologous serum test. **Methods:** This study based on the evaluation of medical charts of patients with complaints of induced urticaria, who were underwent to physical urticaria test with positive results in the ice cube test, between January 2013 and November 2017. **Results:** At the beginning of medical charts investigation about cold urticaria, 19 patients aged 13 to 71 years old were analyzed, 12 of these (63%) were women and 7(37%) men. From the 19 patients that were positive for the ice cube test, 11 were underwent to the autoimmunity analysis. In this group, 7 did the serum autologous test and 10 were submitted to the antithyroid autoantibodies procedure. Regarding the autoimmunity research, we found the autologous serum test 29% and 20% positive results for antithyroid autoantibodies. **Conclusions:** The presence of autoantibodies in cold urticaria was observed, but this association needs to be better elucidated.

**Keywords:** Urticaria; Autoimmunity; Cryopyrin associated periodic syndromes; Ice/test; Autoantigens; Antithyroid agents

Data de submissão: 22/05/2018

Data de aceite: 01/10/2019

#### Correspondência:

Mayara de Castro Silva del Castillo

Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Borges Lagoa, 1755, 4º andar - Vila Clementino - CEP: 04038-0341, São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: dra.mayarac@gmail.com

#### Trabalho realizado:

Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.



## INTRODUÇÃO

A urticária é um grupo complexo e heterogêneo de afecções, que compartilham entre si um sintoma comum: trata-se de uma lesão papulosa da pele associada ou não a angioedema<sup>1</sup>. Segundo o *The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update*, as urticárias podem ser classificadas em espontâneas e induzidas<sup>2</sup>. Dentre as urticárias induzidas temos: dermatografismo, urticária de pressão, angioedema vibratório, urticária ao calor, urticária ao frio, e urticária solar<sup>3,4</sup>. A prevalência exata de cada uma é desconhecida, mas estimada em torno de 20% a 30% dos casos de urticária crônica<sup>5</sup>.

A urticária ao frio é uma forma de urticária crônica, descrita pela primeira vez em 1866 por Bourdon, caracterizada pelo aparecimento de eritema, edema e prurido na pele após contato com líquidos e alimentos gelados, e/ou exposição a baixas temperaturas (água, ar e vento)<sup>6</sup>. Esta pode ser adquirida (primária ou idiopática, secundária e atípica) ou familiar (síndrome familiar auto-inflamatória pelo frio), que é autossômica dominante<sup>1,5</sup>.

A associação entre urticária crônica espontânea e auto-imunidade tem sido bem documentada<sup>7</sup>. A primeira sugestão de que urticária crônica pudesse ter associação com autoimunidade ocorreu a partir da observação de que existe uma maior incidência de autoanticorpos antitireoidianos nesses pacientes, em relação à incidência na população em geral<sup>8</sup>.

A incidência de autoanticorpos antitireóide na urticária crônica, varia entre 12 a 27% segundo a literatura<sup>8,9-12</sup>. Em relação às urticárias induzidas, alguns autores acreditam que uma das causas secundárias de urticária ao frio seja a presença de autoanticorpos<sup>5-6</sup>.

Um dos testes para detecção de autoanticorpos, que têm sido recomendado como recurso válido nas urticárias crônicas espontâneas, é o teste do soro autólogo (TSA) com cerca de 40% de positividade. Entretanto,

quando se utiliza esse método, o TSA como rotina na investigação de todos os tipos de urticária crônica, observa-se que um número significativo de pacientes, mesmo aqueles com a etiologia bem definida, também apresenta resultados positivos<sup>7,9</sup>.

O TSA tem alguns limitadores como: (1) pacientes com dermatografismo podem apresentar aumento da pápula apenas pelo estímulo de pressão do próprio teste, e isto pode gerar resultados falso positivos; (2) interpretação do teste, visto que, mesmo sendo feito por um técnico treinado a aplicação pode atingir diferentes camadas na derme, interferindo nos diâmetros das pápulas<sup>7,9</sup>.

## OBJETIVO

Avaliar a presença de auto-anticorpos em pacientes com urticária ao frio mediante resultado do nível sérico de auto-anticorpos antitireoidianos e do teste do soro autólogo.

## MÉTODOS

Este estudo baseia-se na análise de prontuários de pacientes com queixa de urticária induzida, matriculados no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, e que fizeram acompanhamento no ambulatório de Alergia e Imunologia, no período entre janeiro de 2013 a novembro de 2017. Destes pacientes, foram selecionados para o estudo aqueles que realizaram o teste de urticária física (TUF) com positividade para o teste do gelo.

Como critérios de inclusão foram utilizados: (1) paciente com queixa de urticária induzida (principalmente ao frio); (2) Realização do TUF no período entre janeiro de 2013 a novembro de 2017, com positividade no teste do gelo. Foram critérios de não inclusão: (1) Pacientes com teste do gelo negativo; (2) Pacientes com resultado do teste do gelo positivo, mas cujo prontuário não foi localizado.

Avaliou-se a presença de auto-imunidade por meio de resultados de exames como fator anti-nuclear, fator reumatóide, crio globulinas, anticorpos antitireóide e TSA. Neste estudo analisaremos apenas a positividade do TSA e a presença de auto-anticorpos antitireoidianos.

A técnica de realização do TUF consiste na provocação de estímulos pela exposição ao calor, frio, água e pressão. O teste do gelo consiste na aplicação de um cubo de gelo envolto por plástico no antebraço do paciente por 5 minutos. Após 10 minutos da retirada do cubo de gelo, avalia-se a presença ou não de reação local. O teste é considerado positivo se houver presença de pápula palpável e claramente visível, às vezes associada com prurido e / ou sensação de ardor<sup>5,6</sup>.

Alguns dos pacientes analisados também realizaram o teste do soro autólogo, o qual faz parte da rotina do serviço para avaliação de auto-imunidade. Para obtenção do soro autólogo colhe-se 5 ml de sangue venoso em um tubo de Vacutainer® sem anticoagulante, deixado a temperatura ambiente por 30 minutos para retração do coágulo. Depois centrifuga-se o sangue durante 15 minutos para separar o soro. A realização do teste consiste na aplicação de 0,05 mL do soro, por via intradérmica na superfície volar do antebraço do paciente e de 0,05 ml de solução salina estéril como controle negativo. Aplica-se também, na forma de puntura com 0,01 ml de histamina na concentração de 0,1mg%, como controle positivo. Após 30 minutos, realiza-se a medição dos diâmetros horizontal e vertical das pápulas. O teste é considerado positivo quando as pápulas do soro autólogo apresenta-se no mínimo, 1,5 mm maior que a pápula da solução salina<sup>7,13</sup>.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

## RESULTADOS

A partir da análise dos resultados de 252 testes de urticária física, realizados no período entre janeiro de 2013 a novembro de 2017, encontrou-se 20 pacientes com teste do gelo positivo. Destes, um foi excluído do estudo por

não ser possível avaliar o prontuário do mesmo. Dos 19 pacientes incluídos, a idade variou entre 13 e 71 anos no início da investigação para urticária ao frio. Destes, 12 (63%) eram mulheres e 7 (37%) homens. Dos pacientes com teste do gelo positivo, 11 realizaram investigação para auto-imunidade; 10 realizaram pesquisa de auto-anticorpos antitireoidianos e 7 fizeram o teste do soro autólogo (TSA). (Tabela1)

**Tabela 1:** Dados dos 11 pacientes com investigação para auto-imunidade

Nome	Idade (anos)	Gênero	TSA	Anticorpos tireoidianos
Paciente 1	20	M	-	NR
Paciente 2	48	F	-	-
Paciente 3	62	F	-	-
Paciente 4	32	F	-	-
Paciente 5	71	F	NR	-
Paciente 6	55	F	-	+
Paciente 7	62	F	NR	-
Paciente 8	13	M	+	-
Paciente 9	53	F	+	-
Paciente 10	51	F	NR	+
Paciente 11	57	F	NR	NR

F- Feminino; M- Masculino; - Negativo; + Positivo; NR- Não realizado

Com relação à pesquisa de auto-imunidade, encontramos uma positividade do TSA de 29% dos 7 pacientes e de 20% para auto-anticorpos antitireoidianos dos 10 pacientes analisados. (Tabelas 2 e 3)

**Tabela 2:** Positividade do teste do soro autólogo na urticária ao frio

Pacientes (n 7)	TSA	%
2	Positivo	29
5	Negativo	71

**Tabela 3:** Positividade dos auto-anticorpos antitireoidianos na urticária ao frio

Pacientes (n 10)	Auto-anticorpos antitireoidianos	%
2	Positivo	20
8	Negativo	80

## DISCUSSÃO

A auto-imunidade tem sido citada como causa frequente de urticária crônica. Dentre elas temos as tireoidites, as doenças reumatológicas e doença autoimune dos mastócitos<sup>14</sup>.

A associação entre urticária crônica espontânea e autoimunidade tem sido bem documentada<sup>7</sup>. Leznoff et al., relataram que 17 (12,1%) de 140 pacientes com urticária crônica apresentaram títulos elevados de anticorpos anti-microsossomais tireoidianos em comparação com pacientes sem urticária crônica (27 (5,6%) de 477). Uma extensão desta observação inicial confirmou que 90 (14,4%) de 624 pacientes tinham evidência de auto-anticorpos antitireoidianos, e estimou que na população geral, 6% dos indivíduos normais apresentavam os auto-anticorpos antitireóide<sup>9,10</sup>.

Kikuchi, assim como Kaplan, citam uma positividade para auto-anticorpos antitireóide de 27% no subgrupo de urticária crônica autoimune, 11% no subgrupo de urticária crônica espontânea e 7 a 8% na população em geral<sup>11-12</sup>.

Comparando este estudo tais dados da literatura, observou-se uma semelhança, visto que 20% dos pacientes com urticária ao frio tiveram auto-anticorpos antitireóide positivos.

Em relação à positividade do TSA na urticária crônica, Grattan et al observaram uma incidência de 30% de reações positivas em pacientes com urticária crônica<sup>15,16</sup>. Já Pires et al., encontraram uma positividade em torno de 69,4% nas urticárias crônicas espontâneas, 59,2% nas urticárias induzidas e 71,4% nas urticárias ao frio<sup>13</sup>.

Neste estudo, encontrou-se uma positividade de 29% nos pacientes com urticária ao frio que realizaram o TSA. Mas, foi pequeno o número de pacientes que realizou o teste, o que poderia influir sobre a taxa de positividade encontrada.

## CONCLUSÃO

Confirmou-se a presença de auto-anticorpos nas urticárias ao frio, porém é preciso mais estudos para elucidar essa associação.

## REFERÊNCIAS

1. Ribeiro F, Carrapatoso I, Almeida E, Luis AS. Urticária ao frio: caso clínico. *Rev Port Imunoalergol*. 2010; 18(6): 595-602.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69(7): 868-87.
3. Moolani Y, Lynde C, Sussman G. Advances in understanding and managing chronic urticaria. *F1000Res*. 2016; 5. pii: F1000 Faculty Rev-177.
4. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias: the EAACI/GA (2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016; 71(6): 780-802.
5. Lima SO, Rodrigues CS, Camelo-Nunes IC, Solé D. Urticárias físicas: revisão. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2008; 31 (6): 220-26.
6. Tavares S, et al. Urticária ao frio em idade pediátrica. *Acta Pediatr Port*. 2010;41(6): 259-61.
7. Boralli CF, Dortas Júnior SD, Oliveira BE, França AT, Valle SO. Avaliação do teste do soro autólogo e do teste do plasma autólogo na urticária crônica espontânea. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017; 1(3): 279-86.
8. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Martins JE, Rivitti EA. Urticária. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(6): 613-30.
9. Leznoff A, Josse RG, Denberg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*. 1983; 119(8): 636-40.

10. Leznoff A, Sussman FL. Syndrome of idiopathic chronic urticária and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84(1):66-71.
11. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(3): 465-75.
12. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112(1):218.
13. Pires AH, Valle SO, França AT, Papi JA. Teste do soro autólogo na urticária crônica. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2009; 32(3): 102-05.
14. Criado RF, Criado PR, Sittart JÁ, Pires MC, Mello JF, Aun WR. Urticária e doenças sistêmicas. *Rev Assoc Med Bras*. 1999; 45(4): 349-56.
15. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria a clinical, immunological, and histological evaluation. *Br J Dermatol*. 1986; 114(5): 583-90.
16. Grattan CE, Hamon CG, Cowan MA, Leeming RJ. Preliminary identification of a low molecular weight serological mediator in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 1988; 119(2): 179-83.

Heloísa Helena Pimenta da Costa<sup>1</sup>,  
Larissa Gonçalves Silva de Carvalho<sup>1</sup>,  
Maíra Borges e Borges<sup>1</sup>, Manon Pavão  
Vieira Silva<sup>1</sup>, Maurício de Miranda  
Ventura<sup>1</sup>

## Adesão dos antidepressivos em idosos acompanhados ambulatorialmente

### *Antidepressant adherence in outpatient elderly*

#### Artigo Original

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

#### RESUMO

**Objetivos:** Estudar o perfil dos pacientes atendidos no serviço de Geriatria do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, salientar a importância do transtorno depressivo como doença incapacitante e subvalorizada, e propor estratégias para aumentar a adesão ao tratamento da mesma. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e longitudinal que contou com a revisão de 1116 prontuários e a seleção de 66 idosos atendidos no serviço ambulatorial, os quais iniciaram a terapêutica com antidepressivo entre os meses de março e maio do ano de 2018. Os dados foram coletados por revisão de prontuários e entrevista via telefone e analisados descritivamente por meio de frequências absolutas e relativas. **Resultados:** Esta pesquisa verificou a adesão a antidepressivos em idosos atendidos no ambulatório, bem como os fatores que interferem nessa adesão. Constatou-se que 52,6% dos pacientes não aderiam aos fármacos antidepressivos e a adesão teve relação estatisticamente significativa com a presença de reação adversa (31,6%). **Conclusão:** A depressão é doença incapacitante e subdiagnosticada, com necessidade de ser prevenida, e quando isto não for possível, instituir tratamento precoce, ressaltando a possibilidade de haver efeitos adversos, que influenciam negativamente na adesão.

**Descritores:** Transtorno Depressivo; Antidepressivos; Adesão à medicação; Reação adversa

#### ABSTRACT

**Objectives:** To study the profile of patients treated at the Geriatrics Service of the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brazil, to emphasize the importance of depressive disorder as a disabling and undervalued disease, and to propose strategies to increase treatment adherence. **Methods:** This is an observational, prospective and longitudinal study that included a review of 1116 medical records and the selection of 66 elderly patients treated at the outpatient service, who began antidepressant therapy between March and May 2018. Data were collected by medical records review and telephone interview and analyzed descriptively by absolute and relative frequencies. **Results:** This research verified the adherence to antidepressants in the elderly attended at the outpatient clinic, as well as the factors that interfere with this adherence. It was found that 52.6% of patients did not adhere to antidepressant drugs and adherence had a statistically significant relationship with the presence of adverse reaction (31.6%). **Conclusion:** Depression is a disabling and underdiagnosed disease that needs to be prevented, and when this is not possible, institute early treatment, highlighting the possibility of adverse effects, which negatively influence adherence.

**Keywords:** Depressive disorder; Antidepressive agents; Medication adherence; Site reaction

Data de submissão: 05/02/2019

Data de aceite: 25/06/2019

#### Correspondência:

Heloísa Helena Pimenta da Costa

Serviço de Geriatria do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Rua Pedro de Toledo, 1800, 12º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: heloisapdc@gmail.com

#### Trabalho realizado:

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



## INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental associado à incapacitação, ao sofrimento psíquico e físico e à sobrecarga familiar. Sua prevalência anual na população em geral varia de 3% a 11%<sup>1</sup>. Esta doença tem alta prevalência em pessoas com mais de 65 anos e aumenta nos portadores de multicomorbidades. Contribui para a redução da capacidade funcional e da qualidade de vida. A depender da gravidade, esse transtorno requer tratamento medicamentoso para o controle dos sintomas, que necessita ser continuado por tempo variável após a remissão dos sintomas<sup>1</sup>.

A adesão a regimes terapêuticos é descrita pela *World Health Organization* (2003) como a aceitação da pessoa em relação à tomada de medicamentos indicada pelo profissional de saúde. Ela é essencial para o sucesso terapêutico das pessoas idosas e componente importante da atenção à saúde, visto que quando não atendida aumenta a probabilidade de fracasso terapêutico e de ocorrência de complicações desnecessárias. Pode, ainda, afetar a vida do paciente, mas também da sua família, da comunidade e da sociedade<sup>2</sup>.

## OBJETIVO

Descrever o perfil de idosos atendidos no ambulatório de Geriatria do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, para os quais foi iniciado o tratamento com antidepressivo e compreender os fatores que interferem na adesão a esse tratamento, além de propor medidas para diminuir essa não aderência.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e longitudinal que contou com a participação de pacientes acima de 70 anos atendidos no ambulatório de alta complexidade de Geriatria no Hospital do Servidor Público Estadual, "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. Foram anali-

sados seus prontuários durante os atendimentos dos meses de março, abril e maio do ano de 2018 e selecionados aqueles pacientes que iniciaram o uso de algum fármaco antidepressivo nesse período. Foram excluídos os indivíduos com hipoacusia, síndrome demencial e comprometimento cognitivo leve.

A partir de ligações telefônicas realizadas nos meses de outubro e novembro avaliou-se a adesão ao medicamento por meio da aplicação de um questionário, onde foram analisadas as seguintes variáveis: idade, gênero, estado civil, coabitação, necessidade de ajuda financeira para aquisição do fármaco antidepressivo, disponibilidade gratuita da medicação, presença de orientação prévia do médico prescritor, satisfação com o atendimento, dificuldades quanto à administração do fármaco em questão, quantidade de medicações de que faz uso, presença de reações adversas e a avaliação de funcionalidade pelas escalas de Katz e Pfeffer<sup>3-4</sup>. Para medida da adesão foi usado um instrumento validado – Medida de Adesão ao Tratamento (MAT). Os dados foram analisados descritivamente por meio de frequências absolutas e relativas e a existência de associação entre duas variáveis categóricas foi verificada através do teste exato de Fisher<sup>5</sup>. Para todos os testes estatísticos foi utilizado o nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Foram analisados 1116 prontuários durante o período acima citado, dos quais foram selecionados 66 pacientes para os quais foi prescrito algum tipo de fármaco antidepressivo. Foi realizada a exclusão de 47 pacientes, dos quais: 32 apresentavam hipoacusia (17), síndrome demencial e comprometimento cognitivo leve (15), com 12 destes não foi possível contato (feitas três tentativas em dias e horários aleatórios); 3 não iniciaram uso da medicação. Foram, então, incluídos no estudo 19 longevos, cujas características estão apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1:** Distribuição dos longevos segundo características

<b>Sexo</b>	<b>n (19)</b>	<b>% (100,0)</b>
Feminino	16	84,2
Masculino	3	15,8
<b>Faixa Etária</b>		
70-79	8	42,1
Maior 80	11	57,9
<b>Estado civil</b>		
Solteiro	1	5,3
Casado	9	47,4
Viúvo	9	47,4
Coabitação		
Sozinho	3	15,8
Acompanhado	16	84,2
<b>Atividade remunerada</b>		
Sim	1	5,3
Não	18	94,7
<b>Necessita de ajuda financeira para comparar a medicação antidepressivo)</b>		
Sim	8	42,1
Não	11	57,9
<b>Acesso gratuito ao medicamento (antidepressivo)</b>		
Sim	6	31,6
Não	13	68,4
<b>Recebeu orientação do médico em relação ao medicamento (antidepressivo)</b>		
Sim	16	84,2
Não	3	15,8
<b>Ficou satisfeito em relação ao atendimento médico recebido</b>		
Sim	18	94,7
Não	1	5,3
<b>Considera a tomada de medicação complicada</b>		
Sim	3	15,8
Não	16	84,2
<b>Número de medicações</b>		
0-5	4	21,1
Maior ou igual a 6	15	78,9
<b>Reação adversa</b>		
Sim	6	31,6
Não	13	68,4
<b>KATZ<sup>3</sup></b>		
Independente (6 pts)	16	84,2
Dependência parcia (3-5 pts)	3	15,8
<b>PFEIFFER<sup>4</sup></b>		
Dependente ( $\geq 5$ pts)	3	15,8
Independente ( $< 5$ pts)	16	84,2

Observou-se uma predominância de mulheres (84,2%), uma parcela (15,4%) de longevos que moram sozinhos e aproximadamente metade (42,1%) que necessitam de ajuda financeira para comprar a medicação. Verificou-se que 84,2% consideraram ter recebido orientação do médico em relação ao tratamento prescrito. Com relação à quantidade de medicações de uso contínuo, 78,9% utilizaram 6 ou mais medicações.

Já com relação à funcionalidade do paciente no que tange às atividades básicas de vida diária (KATZ) e atividades instrumentais (PFEIFFER), pouco mais de 84% foram considerados independentes.

Constatou-se que 47,4% (IC95%: 24,4% - 71,1%) dos longevos apresentaram alta adesão ao fármaco prescrito e 52,6% (IC95%: 28,9% - 75,6%) baixa/média adesão.

Houve reação adversa em 31,6% dos pacientes, a totalidade relacionada ao sistema nervoso central, como sonolência e tontura. Conforme tabela 2, verificou-se associação apenas entre MAT – classificação e reação adversa ( $p=0,011$ ) – observando-se uma percentagem maior de adesão em pacientes sem reação adversa (69,2%) comparativamente àqueles com reação adversa (0,0%).

**Tabela 2:** Distribuição dos longevos por MAT – classificação, segundo características

	MAT - Classificação						p
	Baixa/Média adesão (0-3 pts)		Alta adesão (4 pts)		Total		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Gênero</b>	10	52,6	9	47,4	19	100,0	0,087
Feminino	10	62,5	6	37,5	16	100,0	
Masculino	0	0,0	3	100,0	3	100,0	
<b>Faixa Etária</b>	10	52,6	9	47,4	19	100,0	1,000
70-79	4	50,0	4	50,0	8	100,0	
Maior 80	6	54,5	5	45,5	11	100,0	
<b>Estado civil</b>	10	52,6	9	47,4	19	100,0	0,103
Solteiro	0	0,0	1	100,0	1	100,0	
Casado	3	33,3	6	66,7	9	100,0	
Viúvo	7	77,8	2	22,2	9	100,0	
<b>Coabitação</b>	10	52,6	9	47,4	19	100,0	1,000
Sozinho	2	66,7	1	33,3	3	100,0	
Acompanhado	8	50,0	8	50,0	16	100,0	
<b>Atividade remunerada</b>	10	52,6	9	47,4	19	100,0	1,000
Sim	1	100,0	0	0,0	1	100,0	
Não	9	50,0	9	50,0	18	100,0	
<b>Necessita de ajuda financeira para comparar a medicação (antidepressivo)</b>	10	52,6	9	47,4	19	100,0	1,000
Sim	4	50,0	4	50,0	8	100,0	
Não	6	54,5	5	45,5	11	100,0	
<b>Acesso gratuito ao medicamento (antidepressivo)</b>	10	52,6	9	47,4%	19	100,0	0,628
Sim	4	66,7	2	33,3	6	100,0	
Não	6	46,2	7	53,8	13	100,0	
<b>Recebeu orientação do médico em relação ao medicamento (antidepressivo)</b>	10	52,6	9	47,4	19	100,0	1,000
Sim	8	50,0	8	50,0	16	100,0	
Não	2	66,7	1	33,3	3	100,0	
<b>Ficou satisfeito em relação ao atendimento médico recebido</b>	10	52,6	9	47,4	19	100,0	1,000
Sim	9	50,0	9	50,0	18	100,0	
Não	1	100,0	0	0,0	1	100,0	
<b>Considera a tomada de medicação complicada</b>	10	52,6	9	47,4	19	100,0	1,000
Sim	2	66,7%	1	33,3	3	100,0	
Não	8	50,0%	8	50,0	16	100,0	
<b>Número de medicações</b>	10	52,6%	9	47,4%	19	100,0	1,000
0-5	2	50,0%	2	50,0	4	100,0	
Maior ou igual a 6	8	53,3%	7	46,7	15	100,0	
<b>Reação adversa</b>	10	52,6%	9	47,4	19	100,0	0,011
Sim	6	100,0%	0	0,0	6	100,0	
Não	4	30,8%	9	69,2	13	100,0	
<b>KATZ <sup>3</sup></b>	10	52,6%	9	47,4	19	100,0	1,000
Independente (6pts)	8	50,0%	8	50,0	16	100,0	
Dependência parcia (3-5 pts)	2	66,7%	1	33,3	3	100,0	
<b>PFEFFER <sup>4</sup></b>	10	52,6%	9	47,4	19	100,0	0,087
Dependente (5+ pts)	0	0,0%	3	100,0	3	100,0	
Independente (< 5 pts)	10	62,5%	6	37,5	16	100,0	

p - nível descritivo do teste exato de Fisher<sup>5</sup>

## DISCUSSÃO

A depressão é um transtorno mental associado à incapacitação, ao sofrimento psíquico e físico e à sobrecarga familiar. Sua prevalência anual na população em geral varia de 3% a 11%<sup>1</sup>. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão ocupava, em 2004, o 1º lugar entre as principais doenças que mais causavam incapacitação não fatal, o 3º lugar em carga global de incapacidade, e a estimativa é que ocupará o 1º lugar, em 2030, entre as doenças com maior carga global<sup>6</sup>.

Esta doença tem alta prevalência em pessoas com mais de 65 anos, aumentando nos portadores de multicomorbidades. Encontram-se alguns fatores de risco específicos desta faixa etária como as modificações neurobiológicas do organismo humano e o aumento progressivo de perdas, reais ou simbólicas<sup>7</sup>.

Os distúrbios psiquiátricos contribuem inexoravelmente para a redução da capacidade funcional e da qualidade de vida em idosos. Alguns estudos alertam ainda que pessoas que sofrem de transtorno depressivo podem envelhecer significativamente mais rápido se comparadas àquelas que não apresentam esta condição<sup>8</sup>.

Estudos destacam que as doenças somáticas acompanhadas de transtornos psiquiátricos, em uma parcela relevante de pacientes tratados na atenção primária, acabam mascarando os sintomas psiquiátricos e prejudicando o diagnóstico. Em idosos, o mascaramento da depressão pode ser ainda mais proeminente, considerando-se que as doenças somáticas crônicas são mais frequentes e as queixas mais exacerbadas, tornando os sintomas depressivos menos aparentes<sup>9</sup>.

Além disso, os sintomas advindos da depressão em idosos são mais somáticos, quando comparados aos sintomas em pessoas mais jovens, uma característica que pode prejudicar ou retardar o diagnóstico do transtorno<sup>6</sup>.

Na idade avançada, a doença pode apresentar-se com queixas cognitivas, causando déficits importantes, chegando, em alguns casos, a simular um quadro demencial, caracterizando a pseudo demência depressiva. A depressão condiciona o funcionamento cognitivo da pessoa idosa, que começa por manifestar dificuldades em processos mais complexos, interferindo com a sua capacidade de tomada de decisão, sua autonomia e seu funcionamento diário<sup>7</sup>.

O Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-5)<sup>10</sup> define o Transtorno Depressivo Maior (TDM) como uma condição de saúde mental e multideterminada caracterizado por um conjunto de quatro ou mais dos seguintes sintomas depressivos: alteração do humor, do apetite, do sono, anedonia, letargia, sentimento de culpa e baixa auto estima, dificuldade de concentração, agitação e ideação suicida. Para o diagnóstico da depressão do indivíduo, deve ser considerado em um período de duas semanas, com apresentação de pelo menos quatro sintomas destes listados, entre os quais o humor deprimido ou a perda de interesse ou prazer, ou apenas mais três sintomas, caso os dois sintomas cardinais estejam presentes. Os sintomas de alteração do humor e anedonia são cardinais e pelo menos um deve estar presente para o diagnóstico definitivo<sup>8</sup>.

A depender da gravidade, esse transtorno requer tratamento medicamentoso para o controle dos sintomas, que necessita ser continuado por tempo variável após a remissão dos sintomas<sup>1</sup>. O seguimento adequado da prescrição medicamentosa é necessário para obter os benefícios clínicos e redução dos riscos de recaída e recorrência. No entanto, a maior parte dos pacientes que recebe prescrição de antidepressivos interrompe prematuramente o tratamento ou o conduz de forma inconsistente<sup>1</sup>.

Segundo a *World Health Organization* (2003)<sup>2</sup> a adesão ao regime terapêutico pode

ser entendida como o grau ou extensão do comportamento da pessoa em relação à tomada de medicamentos, ao cumprimento da dieta e alteração de hábitos ou estilos de vida, indicados pelo profissional de saúde. A falta de adesão ocorre quando o comportamento do paciente não coincide com as recomendações do médico ou de outro profissional de saúde, não se circunscrevendo o conceito apenas a desvios na aplicação do regime terapêutico, tal como foi prescrito, mas também ao fato de não seguir as indicações relativas a alterações nos hábitos de saúde e estilos de vida, no sentido de adotar práticas saudáveis. Essa não adesão refere-se ainda a não comparecer às consultas médicas previamente marcadas ou não realizar exames complementares de diagnóstico<sup>9</sup>.

A adesão ao tratamento prescrito é essencial para o sucesso terapêutico das pessoas idosas e componente importante da atenção à saúde. A não adesão aos medicamentos prescritos aumenta a probabilidade de fracasso terapêutico e de complicações desnecessárias, o que conduz a um maior gasto de recursos pelo sistema de saúde devido ao aumento do número de consultas e de internações hospitalares, como também eleva a prevalência de incapacidade e morte prematura<sup>11-15</sup>.

Por se tratar de um fenômeno multidimensional e sócio-culturalmente determinado, a adesão ao tratamento manifesta-se de forma particular em distintos grupos populacionais, conforme localização geográfica, hábitos, condições de saúde, organização dos serviços assistenciais, entre outras características. A não adesão à terapêutica medicamentosa pelo idoso é uma resposta humana que envolve risco potencialmente negativo para sua saúde e que pode afetar não só a sua vida, mas de sua família, da comunidade e da sociedade<sup>11-15</sup>.

Observou-se através da pesquisa que há uma relação estatisticamente significativa entre a não adesão ao uso de antidepressivo em idosos e a existência de reações adversas. Nessa população estudada, a reação adversa descrita ficou restrita àquelas do sistema

nervoso central, como tontura e sonolência. Outras reações possíveis são: xerostomia, aumento ou redução do apetite, cefaleia, visão turva, dificuldade de concentração, constipação intestinal, hipotensão ortostática, diarreia, bradicardia ou taquicardia, achatamento da onda T, aumento do intervalo QT, tremores de extremidades, lentificação do pensamento, mioclonias, parestesias, convulsões, exantemas, urticária, hiponatremia, alteração de função hepática, náusea, ciclagem para mania (em paciente com transtorno bipolar), disfunção sexual, insônia e aumento da pressão arterial.

Considera-se que algumas intervenções podem ser instituídas para que diminua o número de reações adversas, aumentar a adesão à terapêutica com antidepressivo. São elas:

- Iniciar com a menor dose possível e ajustar conforme resposta, chegando à dose mínima efetiva;
- Revisar, sistematicamente, as outras medicações de uso contínuo, bem como, verificar a interação entre estas e o antidepressivo;
- Orientar que efeitos colaterais são esperados no início do tratamento e que diminuam com sua continuidade;
- Explicar que o efeito do antidepressivo não é imediato: ocorre após 2 a 3 semanas, e há necessidade de manter o uso por pelo menos seis meses, com reavaliações médicas periódicas;
- Salientar a importância de outras ferramentas não farmacológicas no tratamento da depressão, como psicoterapia, atividade física, reeducação alimentar, exercício da espiritualidade, suporte social;
- Desmistificar o transtorno depressivo, bem como os demais transtornos psiquiátricos, considerando que estas são doenças ainda estigmatizantes na sociedade e não encaradas como patologias orgânicas com necessidade de tratamento;
- Reforçar com os profissionais de saúde a importância de se estabelecer uma relação médico paciente de confiança, pautada em respeito mútuo e transparência.



## CONCLUSÃO

Diante do presente estudo, concluí-se que a depressão é uma doença potencialmente incapacitante, subdiagnosticada, desvalorizada e a ausência do seu tratamento acarretam consequências graves. O perfil desses pacientes compreende aumento dos consumos de cuidados de saúde, perda de autonomia e independência do idoso, baixa auto estima e aumento da mortalidade por suicídio ou agravamento de doenças crônicas já existentes.

Os profissionais de saúde devem analisar a depressão de forma multidisciplinar e se possível, prevenir seu surgimento, uma vez que preveni-la é mais fácil que tratá-la, proporcionando maior qualidade de vida, promoção de

saúde mental e redução da taxa de mortalidade por essa causa.

Caso não seja possível a prevenção e a doença for diagnosticada, é importante que se dê atenção devida aos possíveis efeitos adversos inerentes ao uso de antidepressivos. Estas devem ser administrada de forma consciente e supervisionada com frequência a fim de evitar efeitos colaterais. Nesse estudo houve associação estatisticamente significativa entre a presença de reações adversas e a não adesão à terapêutica instituída. As estratégias foram, então, propostas para que tais efeitos sejam minimizados e que haja maior aderência medicamentosa.

## REFERÊNCIAS

1. Ibanez G, Mercedes BP, Vedana KG, Miaso AI. Adesão e dificuldades relacionadas ao tratamento medicamentoso em pacientes com depressão. *Rev Bras Enferm.* 2014; 67(4): 556-62.
2. World Health Organization (WHO). Adherence to long term therapies. Evidence for action. Geneva; 2003.
3. Katz S, Akpom CA. A measure of primary sociobiological functions. In *J Health Serv.* 1976; 6(3): 493-508.
4. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975; 23(10): 433-41.
5. Fisher RA. Statistical methods for research workers. 14 ed. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1970.
6. González AC, Ignácio ZM, Jornada LK, Réus GZ, Abelaira HM, Santos MA, et. al. Transtornos depressivos e algumas comorbidades em idosos: um estudo de base populacional. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2016; 19(1): 95-103.
7. Roncon J, Lima S, Pereira MG. Qualidade de vida, morbidade psicológica e stress familiar em idosos residentes na comunidade. *Psicol Teor Pesqui.* 2015; 31(1): 87-96.
8. Matias AG, Fonsêca MA, Gomes ML, Matos MA. Indicadores de depressão em idosos e os diferentes métodos de rastreamento. *Einstein.* 2016; 14(1): 6-11.
9. Monterroso LE, Joaquim N, De Sá LO. Adesão do regime terapêutico medicamentoso dos idosos integrados nas equipas domiciliárias de cuidados continuados. *Referência.* 2015; 4(5)9-16.
10. American Psychiatric Association (APA). DSM-5: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5 ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
11. Gautério-Abreu DP, Santos SS, Silva BT, Gomes GC, Cruz VD, Tier CG. Prevalência de adesão à terapêutica medicamentosa em idosos e fatores relacionados. *Rev Bras Enferm.* 2016; 69(2): 335-42.

12. Silveira MM, Portuguese MW. Analysis of life quality and prevalence of cognitive impairment, anxiety, and depressive symptoms in older adults. *Estud Psicol (Campinas)*. 2017; 34(2): 261-268.
13. Miranda LC, Soares SM, Silva PA. Qualidade de vida e fatores associados em idosos de um Centro de Referência à Pessoa Idosa. *Ciênc Saúde Colet*. 2016; 21(11): 3533-44.
14. Rodrigues GH, Gebara OC, Gerbi CC, Pierri H, Wajngarten M. Depressão como determinante clínico de dependência e baixa qualidade de vida em idosos cardiopatas. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 104(6): 443-49.
15. Spear J. How long should older people take antidepressants to prevent relapse? *Rev Bras Psiquiatr*. 2002; 24(Supp 1): 70-3.

Caroline de Oliveira Ferreira<sup>1</sup>, Najla  
Mohamad Tayfour<sup>1</sup>, Reginaldo Guedes  
Coelho Lopes<sup>1</sup>

## Associação entre neoplasia ovariana e história clínica de endometriose

### *Association between ovarian neoplasia and clinical history of endometriosis*

#### Artigo Original

1. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

#### RESUMO

**Introdução:** Apesar de considerada uma doença benigna, nas últimas décadas vários estudos clínicos e epidemiológicos têm estabelecido associação entre a endometriose e o câncer de ovário. **Objetivo:** Identificar pacientes com história clínica de endometriose associada a tumores ovarianos malignos e benignos. **Métodos:** Foi realizada pesquisa em prontuário de pacientes que foram submetidas a tratamento cirúrgico de tumor pélvico, as quais foram divididas em dois grupos, de acordo com o resultado do exame anatomopatológico em benigno ou maligno. Foi pesquisada a presença de história de endometriose por meio de seguimento clínico ou resultado de anatomopatológico. **Resultados:** No grupo maligno a história de endometriose foi positiva em 11,3%, sendo que 5% apresentaram anatomopatológico com presença da doença ovariana. No grupo benigno a história clínica foi positiva em 17,7% pacientes, e 15,6% apresentaram anatomopatológico positivo. Dentre estas, 12,5% tinham como resultado a presença exclusiva de endometriose cística e apenas 3,2% apresentavam outro diagnóstico associado. **Conclusão:** O estudo não revelou maior associação entre história clínica de endometriose e neoplasia ovariana maligna. Entretanto, na análise isolada do anatomopatológico pôde ser observada maior incidência de endometriose cística no grupo maligno, sem relevância estatística possivelmente devido à casuística limitada.

**Descritores:** Endometriose; Endometriose cística; Neoplasias ovarianas

#### ABSTRACT

**Introduction:** Although considered a benign disease, in the last decades several clinical and epidemiological studies have established an association between endometriosis and ovarian cancer. **Objective:** To identify patients with clinical history of endometriosis associated with malignant and benign ovarian tumors. **Methods:** A study was carried out in the medical records of patients who underwent surgical treatment of pelvic tumor. These were divided into two groups, according to the anatomopathological result, being investigated the history of endometriosis through clinical follow-up or anatomopathological results. **Results:** In the malignant group, the history of endometriosis was positive in 11.3%, and 5% presented pathology with presence of ovarian endometriosis. In the benign group, the clinical history was positive in 17.7% patients, and 15.6% had a positive pathology. Among them, 12.5% had only cystic EDT and 3.2% presented ovarian endometriosis with another associated diagnosis. **Conclusion:** The study did not reveal a greater association between clinical history of endometriosis and malignant ovarian neoplasia. However, in the anatomopathological analysis it was possible to observe a higher incidence of cystic endometriosis in the malignant group, with no statistical relevance possibly due to the limited casuistry.

**Keywords:** Endometriosis; Cystic endometriosis; Ovarian neoplasms

Data de submissão: 11/01/2019

Data de aceite: 05/06/2019

#### Correspondência:

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

#### Trabalho realizado:

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A endometriose (EDT) é uma afecção ginecológica benigna caracterizada pela presença de glândulas e estroma endometrial fora da cavidade uterina. É encontrada com frequência nos ovários e no peritônio pélvico. Também pode ser identificada em septo retovaginal, ureteres, bexiga, retossigmoide e mais raramente em locais distantes como pericárdio e pleura. A presença de tecido endometrial no ovário é conhecida como endometriose cística<sup>1</sup>.

A EDT afeta cerca de 10% das mulheres em idade fértil e pode chegar a 50% em pacientes com história de infertilidade e dor pélvica crônica<sup>2,3</sup>. O diagnóstico definitivo é anatomopatológico, porém, na maioria dos casos é possível iniciar o tratamento baseado apenas em achados clínicos. A EDT cística é uma forma bastante comum, presente em cerca de 30 a 40% das pacientes com a doença<sup>4</sup>.

Embora algumas pacientes com EDT possam ser assintomáticas, as queixas são relativamente comuns, e incluem principalmente dor pélvica crônica, além de dismenorreia, dispareunia, disúria e dor ao evacuar. Apesar de ser considerada doença benigna, vários estudos têm demonstrado sua associação com algumas afecções malignas, principalmente com o câncer epitelial ovariano<sup>1</sup>.

O câncer de ovário é a neoplasia ginecológica de pior prognóstico em todo o mundo. No Brasil é o oitavo tumor mais incidente nas mulheres, e o risco estimado é de 5,79 casos em cada 100 mil mulheres em 2018. O diagnóstico é geralmente realizado em estágio avançado, devido aos sintomas iniciais inespecíficos e ausência de exames de rastreamento confiáveis<sup>5</sup>.

O câncer epitelial ovariano pode ser dividido em cinco subgrupos principais que

consistem em: tumores serosos, mucinosos, tumores de células claras, endometrióide e tumores de células transicionais<sup>1,6</sup>.

A associação entre EDT e câncer de ovário foi primeiro descrito em 1925 por Sampson, que notou a presença de tecido endometriótico em múltiplas peças cirúrgicas de mulheres operadas por massas pélvicas malignas. Desde então muitos estudos vêm sendo realizados no intuito de comprovar tal hipótese<sup>7</sup>.

Uma revisão sistemática de Zafrascas et al., 2014 demonstraram, em 10 de 11 estudos analisados, associação positiva com os tumores ovarianos do tipo endometrióide e de células claras. Um dos estudos mais relevantes dessa revisão foi realizado por Melin et al., envolvendo 64.492 mulheres internadas por EDT, nas quais o risco de desenvolvimento de câncer de ovário foi muito aumentado em comparação com a população geral (IR 1.43, 95% IC 1.19–1.71)<sup>8</sup>.

Borgfeldt e Andolf por sua vez, realizaram um estudo de coorte com 42.217 mulheres com cisto ovariano, dos quais 17.998 com cistos funcionais e 28.163 com endometriose, hospitalizadas entre 1969 e 1996 na Suécia. As mulheres com endometriose apresentaram um risco aumentado de 1,3 para câncer de ovário, já as pacientes com cisto funcional não apresentaram risco aumentado para a neoplasia (OR 0,99)<sup>9</sup>.

Kim et al. Realizaram metanálise abrangendo estudos caso controle e de coorte, no total de 444.255 pacientes. Evidenciaram um aumento do risco de desenvolvimento de câncer de ovário em pacientes com endometriose, com um risco relativo de 1.26 (95% CI, 1.214–1.318)<sup>10</sup>.

Do ponto de vista histopatológico e molecular o tecido endometrióide possui muitas características semelhantes a um tecido acometido por câncer, como disseminação,

invasão, neoangiogênese, aumento da produção local de estrogênio, resistência à apoptose e até mesmo invasão de outros tecidos. Estudos recentes demonstram que modificações epigenéticas como metilação do DNA, alteração nas histonas e micro RNAs não codificantes, poderiam explicar a transformação maligna do tecido endometrióide<sup>11</sup>.

Há também padrões epidemiológicos comuns às duas doenças: alguns fatores protetores, como uso de contraceptivos orais, laqueadura tubária, histerectomia ou gravidez, e fatores de risco como menarca precoce e menopausa tardia, são partilhados por ambas doenças<sup>12</sup>.

Os principais tipos histológicos de câncer ovariano associados à EDT são o adenocarcinoma endometrióide, o de células claras e os serosos de baixo grau. Quando em associação com a EDT esses tumores tendem a se desenvolver em pacientes mais jovens. Podem ser diagnosticados em estádios mais precoces e geralmente apresentam melhor prognóstico<sup>6,13</sup>.

Apesar das múltiplas evidências existentes na literatura da associação entre EDT e neoplasia ovariana, são raros os estudos que correlacionam tumores ovarianos benignos e malignos a essa afecção, mesmo sendo a endometriose considerada como um fator de risco para malignidade.

Ainda há certo ceticismo em relação a esse tema e carência de normas e protocolos que esclareçam a importância dessa correlação para a prática clínica entre profissionais, instituições e a comunidade científica<sup>9,14</sup>.

## OBJETIVO

Identificar pacientes com história clínica de endometriose associada a tumores ovarianos benignos e malignos e comparar a incidência daquela afecção nos dois grupos.

## MÉTODOS

O estudo foi realizado com base na análise de dados dos prontuários de pacientes submetidas à cirurgia para tratamento de tumores pélvico, no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", São Paulo, SP, Brasil. Trata-se de um estudo retrospectivo realizado com dados referentes ao período de janeiro de 2010 a abril de 2016.

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Plataforma Brasil com o CAAE 92094518.2.0000.5463.

Os critérios de inclusão foram pacientes com tumor anexial operadas no período citado. Os critérios de não inclusão foram: pacientes com tumor ovariano secundário; com recidiva de câncer de ovário; portadoras de tumor pélvico não ovariano; com tumor de origem infecciosa ou inflamatória; tumor borderline; pacientes com dados do prontuário insuficientes.

A amostra foi dividida em dois grupos de acordo com o resultado do exame anatomopatológico da peça cirúrgica. O grupo "maligno" englobou pacientes com resultado positivo para neoplasia ovariana maligna, independentemente do tipo histológico, enquanto o grupo "benigno" abrangeu as pacientes com resultado negativo para malignidade. Neste segundo grupo foram incluídas todas as pacientes com resultados de neoplasia ovariana benigna, endometriose ovariana e cistos funcionais.

A história clínica prévia de endometriose foi pesquisada em prontuário, e considerada positiva em pacientes que possuíam anatomopatológico com presença de tecido endometriótico ou que realizavam seguimento, no ambulatório de endometriose do serviço, devido a quadro clínico ou radiológico sugestivo dessa afecção.

Para caracterização da amostra estudada foram analisados os seguintes dados: idade ao diagnóstico do tumor ovariano; raça; paridade;



idade à menarca; idade à menopausa; uso de terapia hormonal; uso de contraceptivo; infertilidade; presença de cisto bilateral; valor de CA 125; presença de outros marcadores tumorais aumentados; tabagismo; presença de ascite; diâmetro máximo da lesão, presença de lesão sólida – cística, antecedentes familiares de câncer ginecológico, gastrointestinal e de outras neoplasias. A análise das variáveis contínuas foi exposta através de média ou mediana dependendo de sua distribuição e as variáveis categóricas através de frequência e percentagem.

A presença de história clínica ou histológica de endometriose e os outros fatores foram analisados estatisticamente à presença de neoplasia ovariana através do teste de correlação Qui quadrado ou teste exato de Fisher. Essas variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais foram consideradas na análise múltipla de regressão logística e aquelas estatisticamente relevantes foram selecionadas para configurar o modelo estatístico final. O limiar de significância estatística foi determinado pelo intervalo de confiança de 95%. Todas as análises estatísticas foram realizadas através dos programas Epi Info-7 e STATA 12.0.

## RESULTADOS

Após a pesquisa, da amostra inicial de 433 pacientes operadas no período citado, foram excluídas 158 de acordo com os critérios estabelecidos anteriormente. Ainda dentro da amostra inicial, foram excluídas 126 pacientes devido a dados insuficientes no prontuário eletrônico. Houve, portanto, uma perda de 29% da amostra inicial por ausência de informações ou dificuldade de acesso ao prontuário.

A amostra final, logo, resultou em um total de 149 mulheres que foram divididas de acordo com o exame anatomopatológico em grupo maligno, com 53 pacientes (36%), e grupo benigno, composto por 96 (64%). (Figura 1)



**Figura 1:** Fluxograma de seleção das pacientes

Alguns dados das variáveis pesquisadas não constavam em todos os prontuários investigados, optando-se por analisar a percentagem das pacientes cujas informações constavam desde que a perda de dados tenha sido menor que 20% do total, sendo possível ainda considerar o resultado significativo.

A média de idade geral foi de 54,4 anos ( $\pm 13,4$ ). Do total, 96 pacientes (64,4%) já eram menopausa das previamente à cirurgia. Entre estas, a média de idade à menopausa foi de 47,5 anos ( $\pm 5,3$ ).

A distribuição de idade entre os dois grupos é mostrada na tabela 1 a seguir:

**Tabela 1:** Distribuição de idade entre os grupos

Idade	Benigno n(%)	Maligno n(%)
< 40	15 (15,6)	4 (7,5)
40 – 60	52 (54,1)	31 (58,5)
>60	29 (30,2)	18 (33,9)

A equivalência das características dos grupos foi testada através do teste t de *Student*, para comparação das médias das idades e não houve diferença significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

A análise das diferentes variáveis está discriminada nas tabelas 2 e 3 a seguir:

**Tabela 2:** Distribuição da frequência das características clínicas e epidemiológicas da amostra estudada de acordo com os grupos

Variáveis	Total n(%)	Maligno n(%)	Benigno n(%)
Raça caucasiana	97 (76,9)	37 (86,1)	60 (72,3)
Nuligestas	22 (15)	7 (14)	15 (15,8)
Menopausadas	96 (64,4)	39 (73,6)	57 (59,4)
Terapia Hormonal	9 (9,4)	5 (12,8)	4 (7)
Uso de ACO <sup>1</sup>	18 (12)	7 (58,3)	11 (31,4)
LTB <sup>2</sup>	16(10,7)	3 (5,7)	13 (13,5)
Infertilidade	4 (3,6)	0	4 (5,5)
AF <sup>3</sup> câncer endométrio	6 (4,5)	2 (4,3)	4 (4,6)
AF <sup>3</sup> câncer mama	27(20,3)	8 (17,4)	19 ( 21,8)
AF <sup>3</sup> câncer ovário	7(5,2)	5 (10,9)	2(2,3)
AF <sup>3</sup> câncer gastrointestinal	16 (12)	8 (17,4)	8 (9,2)
AF <sup>3</sup> outras neoplasias	16 (12)	5 (10,9)	11 (12,6)
Tabagismo	16(11,1)	4 (7,8)	12 (12,7)
Ascite	20 (14,1)	16 (30)	4 (4,5)
Cisto Bilateral	25(17,7)	13 (25,5)	12 (13,3)
Lesão sólido cística	81 (57,4)	39 (75)	42 (47,2)
Outros marcadores positivos	11(8,9)	6(12,8)	5(6,6)

1. Anticoncepcional combinado oral; 2. Laqueadura tubária bilateral; 3. Antecedentes familiares

**Tabela 3:** Variáveis contínuas da amostra estudada distribuída de acordo com os grupos

Variáveis	Total Media/Mediana (desvio padrão)	Maligno Media/Mediana (desvio padrão)	BenignoMedia/Mediana (desvio padrão)
Idade	54,4 ( ± 13,4)	56,8 ( ± 13)	53 ( ± 13,4)
Idade menarca	12,8 ( ± 2,1)	12,9 ( ± 1,7)	12,8 ( ± 2,3)
Idade menopausa	47,5 ( ± 5,3)	48,1 ( ± 5,5)	47 ( ± 5,1)
CA 125	17,4 (8,4 -109,3)	52 (12,2-1032)	10,9 (7,5 – 36,1)
Diâmetro lesão	8,2 (5,1 – 13,8)	9,4 ( 5,2 – 15)	7,9 ( 4,8 – 13)

Em relação ao objetivo do estudo, do total de pacientes, 23 (15,4%) apresentaram história positiva de EDT, sendo que 12 (8,3%) tinham passagem pelo ambulatório especializado do serviço e 18 (12%) apresentaram anatomopatológico positivo para a afecção.

No grupo benigno a história clínica foi positiva em 17 (17,7%) pacientes, sendo que

oito (8,3%) faziam seguimento no ambulatório e 15 apresentavam exame anatomopatológico positivo (15,6%). Dentre estas, 12 (12,5%) tinham como resultado a presença exclusiva de endometriose cística e três (3,2%) outro diagnóstico anatomopatológico associado. Dentre elas, duas apresentaram EDT ovariana e uma em região peritoneal.

No grupo maligno a história de EDT foi positiva em seis pacientes (11,3%), quatro delas (7,5%) faziam seguimento e três (5%) apresentavam anatomopatológico com endometriose ovariana, sendo duas com histologia de adenocarcinoma seroso papilífero e 1 com histologia de adenocarcinoma endometrióide.

**Tabela 4:** História clínica de EDT em relação à população total e os grupos estudados

	<b>Total n (%)</b>	<b>Benigno n (%)</b>	<b>Maligno n (%)</b>
História clínica EDT	23 (15,4)	17 (17,7)	6(11,3)
Anatomopatológico	18 (12)	15 (15,6)	3(5)
Ambulatório	12(8,3)	8(8,3)	4(7,5)

Realizou-se o cruzamento dos dados relativos à presença de EDT na história clínica e anatomopatológico, não havendo diferença estatística entre os dois grupos (p 0,42).

## DISCUSSÃO

Através da análise de diversas variáveis, foi possível realizar uma descrição epidemiológica da população estudada. A maioria é de caucasiana (86,9%), menopausadas (64,4%) com idade média de 54,4 anos, 85% com uma ou mais gestações e 80% com pelo menos um parto. O principal histórico de câncer familiar relatado foi de mama (20,3%). Esses resultados refletem não só as características da população atendida no serviço, mas também fatores de risco comuns aos dois grupos, como idade e pós menopausa, além de características epidemiológicas como a maior incidência do câncer de mama em comparação as outras neoplasias avaliadas.

Apesar de bem estabelecida na literatura, a correlação entre endometriose e câncer de ovário ainda é negligenciada por muitos

profissionais e instituições, com a alegação da presença de vieses em grande parte dos estudos disponíveis. Uma das principais dificuldades está na identificação correta de pacientes portadoras de EDT. O diagnóstico em muitos casos é apenas presumido, muitas vezes com o uso apenas do auto relato. Lee et al.<sup>15</sup>, concluíram que a associação entre EDT e câncer de ovário é maior quando há confirmação histopatológica, comparada à endometriose auto referida.

Neste estudo foi utilizado tanto o critério clínico, de pacientes que acompanhavam no ambulatório de EDT devido à sintomatologia característica, quanto ao critério histológico, obtido durante a cirurgia para retirada de tumor anexial. A incidência de endometriose de 15,4 % reportada neste estudo foi compatível com os dados da literatura<sup>3</sup>.

Das pacientes com diagnóstico histológico apenas 33% realizavam seguimento ambulatorial para endometriose em nosso serviço previamente à cirurgia, o que pode estar associado ao retardo no diagnóstico dessa afecção. Porém, não se pode afastar a possibilidade de seguimento dessas pacientes em ambulatório externo ou anatomopatológico positivo na ausência de sintomas.

Na comparação dos dois grupos em relação ao histórico de endometriose, o estudo não observou uma associação maior entre endometriose e a neoplasia maligna ovariana em relação às afecções benignas (0,42). A taxa mais elevada no grupo benigno revelou um possível viés desta pesquisa, que foi a inclusão de pacientes cujo diagnóstico de tumor ovariano benigno foi definido como EDT cística. No entanto, apesar de alterar a incidência de EDT no grupo benigno, a exclusão destas pacientes não resultaria em alteração estatística relevante no cruzamento dos dados.

Contudo, ainda é interessante a análise separada das pacientes com diagnóstico histológico de endometriose confirmado. Excluindo-

-se as pacientes com diagnóstico de tumor ovariano como endometriose cística; no grupo benigno 3,2% apresentaram endometriose com outro cisto benigno associado. Destas, em 2% a endometriose encontrada foi ovariana, e em 1% peritoneal. No grupo maligno, 5% apresentaram anatomopatológico com endometriose ovariana. Avaliando-se apenas a presença de endometriose cística nesses grupos, que é o principal tipo relacionado a neoplasias malignas, a taxa obtida foi de 5% no grupo maligno, contra 2% no grupo benigno. Houve, portanto, maior incidência de endometriose cística no exame anatomopatológico das pacientes com tumores malignos.

O resultado, apesar de pouco relevante estatisticamente, é compatível com a literatura e poderia ser mais significativo fosse a casuística maior, tendo em vista a importante perda de dados decorrente da ausência de informações no prontuário.

Outro dado interessante foi o tipo histológico de neoplasia maligna associado à endometriose. Assim dois mostravam histologia de adenocarcinoma seroso papilífero e um de

adenocarcinoma endometrióide, compatível com os dados de diversos estudos que relatam associação principalmente com tumores endometrióide, seroso e de células claras.

## CONCLUSÃO

Não se constatou maior associação entre história clínica de endometriose e neoplasia ovariana maligna em relação às patologias benignas. Entretanto, na análise isolada do estudo anatomopatológico pôde ser observada maior incidência de endometriose cística no grupo maligno, sem relevância estatística, resultado que pode ser atribuído à pequena casuística.

Apesar de ser afecção benigna a multiplicidade de estudos nos últimos anos que demonstram relação da endometriose com o câncer de ovário, deve servir como alerta para o ginecologista. É importante que cada vez mais pesquisas nesta linha sejam realizadas, com o intuito de criar protocolos para o seguimento adequado desta patologia e diagnóstico precoce de afecções malignas associadas.

## REFERÊNCIAS

1. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI. Ginecologia de Williams. 2. ed. Porto Alegre: AMGH; 2014.
2. Podgaec S. Manual de endometriose. Rio de Janeiro: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2014.
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet. 2004; 364(9447): 1789-99.
4. Somigliana E, Vigano P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. Gynecol Oncol. 2006; 101(2): 331-41.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA / Ministério da Saúde; 2018 [citado 2019 Maio 23]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>.
6. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Lancet Oncol. 2012; 13(4): 385-94.

7. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg*. 1925; 10(1): 1-75.
8. Zafrakas M, Grimbizis G, Timologou A, Tarlatzis BC. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic review of epidemiological studies. *Front Surg*. 2014; 1 (14): 1-6.
9. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014; 83(11): 395-400.
10. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014; 110(7): 1878-90.
11. He J, Chang W, Feng C, Cui M, Xu T. Endometriosis malignant transformation: epigenetics as a probable mechanism in ovarian tumorigenesis. *Int J Genomics*. 2018; 2018(11): 1-13.
12. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat C, Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril*. 2008; 90(5):1559-70.
13. Davis M, Rauh-Hain JA, Andrade C, Boruta DM 2nd, Schorge JO, Horowitz NS. et al. Comparison of clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer associated with endometriosis to papillary serous carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2014; 132(3): 760-66.
14. Kvaskoff M, Horne AW, Missmer SA. Informing women with endometriosis about ovarian cancer risk. *Lancet*. 2017; 390(10111): 2433-34.
15. Lee WL, Chang WH, Wang KC, Guo CY, Chou YJ, Huang N, et al. The risk of epithelial ovarian cancer of women with endometriosis may be varied greatly if diagnostic criteria are different: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(39): e1633.



## Dermatite de contato alérgica: sensibilização a bateria série capilar e unhas

### *Allergic contact dermatitis: hair and nail series battery sensitization*

Thábita Chiconini Faria<sup>1</sup>, Veridiana Aun Rufino Pereira<sup>1</sup>, Andrea Pescadinha Emery de Carvalho<sup>1</sup>

#### Artigo Original

1. Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

#### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a sensibilização a substâncias da bateria série capilar e unhas em pacientes com história de lesões de dermatite de contato em região cervical, orelhas, couro cabeludo ou face, atendidos no ambulatório de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. **Métodos:** Estudo prospectivo no qual foi aplicado teste de contato bateria série capilar e unhas (35 substâncias) em pacientes com história de lesões de dermatite de contato em região cervical, orelhas, couro cabeludo ou face, que realizaram teste de contato padrão e cosméticos com pelo menos uma substância positiva na bateria de cosméticos, em 2017 e pacientes que não haviam realizado nenhum teste anteriormente a 2018. **Resultados:** O estudo incluiu 51 pacientes. Foi observada maior frequência do gênero feminino. Em relação à idade 49,01% tinham entre 51 e 70 anos e 25,49% eram professores. A face (14,50%), o pescoço (10,36%) e o couro cabeludo (9,32%) foram os locais mais acometidos pelas lesões. Em relação ao tratamento utilizado no aparecimento da lesão, 29 pacientes negaram qualquer tipo de tratamento, 16 faziam uso de anti-histamínicos orais; 12 de hidratantes diversos; 2 de sabonetes infantis, 1 de tacrolimus tópico e 2 de corticosteroides tópicos. As substâncias mais positivadas foram diacrilato de Trietilenoglicol (33,03%), acetato de butila (16,49%) e 2-Nitro-parafenilenodiamina (14,43%). Dos 51 testes realizados, 42 (82,35%) foram positivos, destes, 13 apresentaram positividade para uma substância (10 unha e 3 capilar) e 29 para 2 ou mais substâncias; 8 testes (15,68%) foram negativos e 1 teste (1,97%) inconclusivo, pois o paciente não compareceu para a última leitura. **Conclusão:** Os testes de contato são ferramentas indispensáveis para o diagnóstico e a identificação de alérgeno causadores de dermatite de contato, pois com a variedade de produtos cosméticos disponíveis no mercado, o consumidor/paciente ao utilizar um produto poderá estar sujeito a possíveis reações causadas por substâncias contidas nos cosméticos.

**Descritores:** Dermatite de contato; Capilares; Unhas; Testes cutâneos

#### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the sensitization of capillary series and nails in patients with a history of contact dermatitis lesions in the cervical region, ears, scalp or face, attended at the Allergy and Immunology Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brazil. **Methods:** A prospective study was carried out in which the contact group of the capillary series and nails (35 substances) were applied to patients with a history of contact dermatitis lesions in the cervical region, ears, scalp or face, attended at the Allergy and Immunology outpatient Clinic of HSPE -SP who performed standard contact and cosmetic tests with at least one positive substance in the cosmetic battery in 2017 and patients who had not performed any tests prior to 2018. **Results:** The study included 51 patients, with a higher frequency of female gender, 49.01% were between 51 and 70 years old and 25.49% were teachers. The face (14.50%), the neck (10.36%) and the scalp (9.32%) were the sites most affected by the lesions. Regarding the treatment used in the appearance of the lesion, 29 patients denied any type of treatment; 16 used oral antihistamines; 12 of various moisturizers; 2 infant soaps, 1 topical Tacrolimus and 2 topical corticosteroids. The most positive substances were triethylene glycol diacrylate (33.03%), butyl acetate (16.49%) and 2-Nitro-paraphenylenediamine (14.43%). Of the 51 tests performed, 42 (82.35%) were positive, of which 13 were positive for 1 substance (10 nails and 3 capillaries) and 29 for 2 or more substances; 8 tests (15.68%) were negative and 1 inconclusive test (1.97%), since the patient did not appear in the last reading. **Conclusion:** Contact tests are indispensable tools for the diagnosis and identification of allergens that cause contact dermatitis, because with the variety of cosmetic products available on the market, the consumer / patient when using a product may be subject to possible reactions caused by substances contained in cosmetics.

**Keywords:** Dermatitis, Contact; Capillaries; Nails; Skin tests

Data de submissão: 21/02/2019

Data de aceite: 09/09/2019

#### Correspondência:

Thábita Chiconini Faria  
Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Borges Lagoa, 1755, 4º andar - Vila Clementino - CEP: 04038-0341, São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: tha\_chiconini@hotmail.com

#### Trabalho realizado:

Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A dermatite de contato alérgica (DCA) envolve a sensibilização do sistema imunológico a um alérgeno específico. Na reexposição ao alérgeno ocorre uma reação entre 48 a 72 horas, mediada por linfócitos T de memória<sup>1</sup>. Trata-se de uma reação do tipo IVa de Gell e Coombs de resposta Th1 com liberação de IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$  e ativação de macrófagos. O diagnóstico geralmente é feito por meio da história clínica e teste de contato ou *patch test* com leitura tardia. A dermatite de contato alérgica caracteriza-se por lesões cutâneas eczematosas e pruriginosas, e pode acometer qualquer local da pele, a depender do alérgeno envolvido. Nessa dermatite, concentrações relativamente pequenas do alérgeno podem ser suficientes para desencadear uma reação inflamatória<sup>1-2</sup>.

A dermatite de contato alérgica (DCA) é uma doença universal, frequente, responsável por cerca de 10% dos atendimentos dermatológicos. Ocorre em todas as idades e etnias, porém, a incidência é menor na infância, pela menor exposição às substâncias mais sensibilizantes, e na raça negra, por particularidades da pele nesse grupo<sup>3-4</sup>.

Existem mais de 3.700 substâncias capazes de deflagrar dermatite de contato alérgica (DCA) e a prevalência por um determinado antígeno depende do potencial sensibilizante e da frequência e tempo de exposição ao mesmo. As condições da exposição também são importantes, pois podem favorecer o desenvolvimento da sensibilização<sup>5</sup>.

Produtos para tratamento de pele foram os maiores responsáveis pelos casos de dermatites alérgicas, seguido por produtos para o cabelo, cosméticos faciais, cosméticos para as unhas e produtos de fragrância. Para minimizar a ação dos microrganismos que crescem e se propagam, alterando as propriedades dos produtos, são aplicadas nas formulações dos cosméticos substâncias com propriedades antimicrobianas denominadas conservantes, que são os principais causadores de reações alérgicas<sup>6</sup>. Os conservantes mais irritativos encontrados em formulações cosméticas são os parabenos, ácido benzóico e seus derivados, formaldeído, clorexidina, cloreto de benzalcônio, clorometilisotiazolona/metilisotiazolona, propilenoglicol e tioglicolato de gliceril<sup>6-7</sup>.

Quando o agente causador da dermatite pode ser identificado e evitado, a cura da dermatite é evidente. Se o contato persiste, a dermatite pode tornar-se crônica e de difícil tratamento, podendo até impedir as atividades diárias do indivíduo<sup>8</sup>.

O teste de contato pode ser feito com substâncias isoladas ou com baterias padronizadas. Entre elas, as mais utilizadas são: padrão (30 substâncias) e cosméticos (10 substâncias). O teste de contato ou *patch teste* é indicado em qualquer paciente com uma dermatite aguda ou crônica, pruriginosa, eczematosa ou liquenificada, na suspeita de dermatite alérgica de contato subjacente ou secundária. Em um estudo com 31.912 pacientes submetidos a testes de contato, reações positivas foram observadas em 47% dos pacientes pediátricos testados, 66,9% dos adultos (idade 19-64 anos) e 67,4% dos indivíduos idosos (idade acima de 65 anos)<sup>9-10</sup>.

Sabe-se que existem mais de 6 milhões de substâncias químicas conhecidas, sendo que cerca de 2800 dessas têm propriedades alergênicas<sup>8</sup>. Assim, a série capilar (20 substâncias) e unhas (15 substâncias) são importantes para ampliar a identificação de alérgenos na maioria dos casos de alergia ao contato com produtos tópicos. A orientação do paciente também permite a fácil identificação e substituição por produtos alternativos quando disponíveis para alergia de contato.

## OBJETIVO

Avaliar a sensibilização a substâncias da bateria série capilar e unhas em pacientes com resultado positivo anteriormente em bateria cosméticos e com história de lesões de dermatite de contato em região cervical, orelhas, couro cabeludo ou face, atendidos nos ambulatório de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

## MÉTODOS

Estudo prospectivo no qual foi aplicado teste de contato bateria série capilar e unhas (35 substâncias) em 51 pacientes com história de lesões de dermatite de contato em região cervical, orelhas, couro cabeludo ou face, atendidos no ambulatório de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", FMO-HSPE, São Paulo, SP, Brasil que realizaram teste de contato padrão e cosméticos com pelo menos uma substância positiva na bateria de cosméticos em 2017 e pacientes que não haviam realizado nenhum teste anteriormente a 2018.

Os pacientes responderam a um questionário específico no qual indicaram o local de lesão, tempo de aparecimento das lesões, tratamento atual e

profissão. Foram incluídos no estudo pacientes com história de lesões de dermatite de contato em região cervical, orelhas, couro cabeludo ou face e não incluídos os que fizeram uso de corticóides sistêmicos ou tópicos no local do teste nos últimos 15 dias. As baterias série capilar e unhas foram aplicadas durante o mês de dezembro de 2018. A pesquisa não apresenta nenhum risco grave aos pacientes.

## RESULTADOS

Participaram deste estudo 51 pacientes, sendo 94,12% do sexo feminino e 5,88% do sexo masculino.

Do total de pacientes envolvidos, 49,01% tinham entre 51 e 70 anos e 25,49% eram professores. (Tabela 1)

**Tabela 1:** Distribuição quanto à profissão

Variável	n	%
Professor	13	25,49
Aposentado	10	19,60
Estudante	7	13,72
Oficial administrativo	3	7,87
Escrivão de polícia	2	3,92
Enfermeiro	2	3,92
Técnico de enfermagem	2	3,92
Do lar	2	3,92
Servidor público	1	1,96
Estagiário	1	1,96
Assistente social	1	1,96
Marceneiro	1	1,96
Policial	1	1,96
Supervisor de ensino	1	1,96
Gerente de loja	1	1,96
Maquiadora	1	1,96
Não respondeu	2	3,92

O estudo demonstrou que a face (14,50%), o pescoço (10,36%) e o couro cabeludo (9,32%) foram os locais mais acometidos pelas lesões.

Em relação ao tratamento utilizado no aparecimento da lesão 29 pacientes negaram qualquer tipo de tratamento, 16 faziam uso de anti-histamínicos (Loratadina, Fexofenadina, Hidroxizine e

Dexclorfeniramina); 12 hidratantes (Neutrogena®, Nívea®, Aveeno® e Mustela®); 2 sabonete infantil, 1 tacrolimus e 2 corticóide (Mometasona).

Neste estudo, os principais alérgenos com o maior número de reações positivas relevantes foram representadas na tabela 2.

**Tabela 2:** Principais alérgenos com substâncias positivadas

Substância	Resultado	n	%
Diacrilato de Trietilenoglicol	U8	32	33,03
Acetato de butila	U1	16	16,49
2-Nitro-parafenilenodiamina	C1	14	14,43
P- Aminofenol	C8	5	5,15
Persulfato de amônia	C11	5	5,15
M- Aminofenol	C7	3	3,09
Peróxido de hidrogênio	C10	3	3,09
Metacrilato de etila (EMA)	U15	3	3,09
CocoamidopropilBetaína	C4	2	2,06
LaurilPoliglucose	C6	2	2,06
Captan	C2	1	1,03
DecilGlucosídeo	C5	1	1,03
Resorcinol	C13	1	1,03
Sulfato de tolueno 2,5-diamina	C14	1	1,03
Tioglicolato de glicerila	C15	1	1,03
Cânfora	U6	1	1,03
Diacrilato de 1,6 hexanodiol (HDDA)	U7	1	1,03
Dimetacrilato de trietilenoglicol	U10	1	1,03
Fosfato de tricresila	U11	1	1,03
Metacrilato 2-hidroxietil (HEMA)	U13	1	1,03
Metacrilato de butila	U14	1	1,03
Metacrilato de tetrahidrofurfurila	U17	1	1,03

Os resultados demonstraram que 42 testes (82,35%) foram positivos, sendo que 13 destes apresentaram positividade para 1 substância (10 unha e 3 capilar) e 29 para 2 ou mais substâncias; 8 testes (15,68%) foram negativos e 1 teste (1,97%) inconclusivo, pois o paciente não compareceu na última leitura.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, foi observada maior frequência para ocorrência de dermatite de contato no gênero feminino, dados semelhantes aos de outros grupos de pacientes de dermatite de contato já descritos na literatura. Equiparam-se também aos dados obtidos pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato (GBEDC)<sup>11</sup>, que estudou 967 pacientes com hipótese diagnóstica de dermatite de contato, de ocorrência numa população geral. Segundo Lazzarini et al.<sup>12</sup>, mulheres tendem a apresentar maior incidência de dermatite alérgica de contato e maior resposta imune à exposição a alérgenos do que homens. Um estudo, envolvendo testes de contato de 14998 pacientes, atendidos entre 1985 e 2005, encontrou índice de sensibilização de 34%; 73% das sensibilizações ocorreram entre as mulheres<sup>13</sup>.

Os pacientes entre 51 e 70 anos apresentaram maior propensão aos testes positivos de contato. Paralelamente, outros fatores contribuem para a alta prevalência de positividade aos testes de contato em idosos, como a exposição cumulativa aos alérgenos e a absorção percutânea alterada. Sabe-se também que a epiderme do idoso é anormalmente permeável a uma variedade de drogas *in vitro*<sup>14</sup>. A penetração epidérmica alterada ou a diminuição da entrada dos haptenos na derme contribui para a alta prevalência da positividade nos testes de contato<sup>15</sup>.

As partes do corpo mais acometidas pelas dermatites de contato são as mais expostas aos fatores ambientais como as mãos, face, antebraços, pescoço e pés<sup>16</sup>. Wang et al.<sup>17</sup> observaram o couro cabeludo e mãos como locais mais afetados. Neste estudo observou-se que a face, o pescoço e o couro cabeludo foram os locais mais acometidos pelas lesões.

Na série unhas as substâncias mais positivadas foram o diacrilato de trietilenoglicol (33,03%) e acetato de butila (16,49%). Em desacordo com a literatura que apontam como as causas mais comuns de alergia em cosméticos as fragrâncias e os conservantes<sup>7</sup>. Na série cabelo o 2-nitro-parafenilenodiamina (14,43%) e o p-aminofenol e persulfato de amônia (5,15%, respectivamente) foram as substâncias mais

positivadas. Estudos indicam que precursores usados em tinturas permanentes, tais como aminofenóis e p-fenilamina, têm levantado preocupações para a saúde humana devido a riscos associados a alergias, dermatites e nefrotoxicidade<sup>18</sup>. Em 2006, a p-fenilenodiamina foi classificada pela Sociedade Americana de Alergia de Contato como o “alérgeno de contato do ano”, sendo um dos precursores mais utilizados nas tinturas permanentes. Esse efeito é causado pela geração de produtos da p-fenilenodiamina oxidados pelo ar<sup>19-20</sup>. É conhecido que a exposição aguda à p-fenilenodiamina pode causar graves tipos de dermatites, irritação nos olhos e asma principalmente em profissionais que aplicam as tinturas e, em casos de ingestão acidental, pode levar a quadros graves de intoxicação, induzindo a gastrite, a insuficiência renal, a vertigem, os tremores, as convulsões e o coma em seres humanos e que por isso ela merece especial atenção<sup>21</sup>.

O teste de contato padronizado no Brasil<sup>11</sup> é considerado o principal exame complementar para diagnóstico das dermatites de contato<sup>22</sup>. Neste estudo foi encontrada uma positividade de 82,35%. Reis<sup>23</sup> comparando o percentual de testes que apresentou pelo menos uma reação positiva verificou um índice de 85%, maior que a maioria dos outros índices referidos em estudos semelhantes como o de Bourke<sup>24</sup> que encontrou especificidade de 80%.

Neste estudo, dos 42 testes que foram positivos, 13 apresentaram positividade para 1 substância (10 unha e 3 capilar) e 29 para 2 ou mais substâncias. Resultados semelhantes aos encontrados por Carlsen<sup>25</sup>, em 14998 pacientes, encontrou um índice de sensibilização de 34%, ou seja, 5178 pacientes tiveram pelo menos uma reação positiva ao teste de contato. Destes, 759 (14,6%) tiveram mais de 2 reações positivas ao teste de contato.

## CONCLUSÃO

Neste estudo observou-se maior frequência da afecção no gênero feminino, entre 51 e 70 anos, professores, com lesões na face, pescoço e couro cabeludo. Foram positivos 42 testes, 8 negativos e



1 inconclusivo. Na série unhas as substâncias mais positivadas foram o diacrilato de trietilenoglicol e acetato de butila; e, na série cabelo o 2-nitroparafenilenodiamina e o p-aminofenol e persulfato de amônia.

Pode-se concluir que os testes são ferramentas indispensáveis para o diagnóstico e a

identificação de alérgenos causadores de dermatite de contato, pois com a variedade de produtos cosméticos disponíveis no mercado, o consumidor/paciente ao utilizar um produto poderá estar sujeito a possíveis reações causadas por substâncias contidas nos cosméticos.

## REFERÊNCIAS

1. Rosmaninho I, Moreira A, Silva JP. Dermatite de contato: revisão da literatura. *Rev Port Imunoalergologia*. 2016; 24(4): 197-209.
2. Brasch J, Becker D, Aberer W, Bircher A, Kränke B, Denzer-Fürst S, Schnuch A. Contact Dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007; 10: 943-51.
3. Fischer T, Maibach HI. Easier patch testing with TRUE Test. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 20 (3): 447-53.
4. Duarte I. Dermatite de contato. São Paulo: Segmento Farma; 2005.
5. Martins LE, Reis VM. Imunopatologia da dermatite de contato alérgica. *An Bras Dermatol*. 2011; 86 (3): 419-33.
6. Chorilli M, Scarpa MV, Leonardi GR, Franco YO. Toxicologia dos cosméticos. *Lat Am J Pharm*. 2007; 26 (1): 144-54.
7. Harris MI. Pele: estrutura, propriedades e envelhecimento. 2. ed. São Paulo: SENAC; 2005.
8. Motta AA, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Dermatite de contato. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2011; 34(3): 73-82.
9. Davis MD, Hylwa SA, Allen EM. Basics of patch testing for allergic contact dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2013; 32(3): 158-68.
10. Warshaw EM, Raju SI, Fowler JF Jr, Maibach HI, Belsito DV, Zug KA, et al. Positive patch test reactions in older individuals: retrospective analysis from the North American Contact Dermatitis Group, 1994-2008. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66 (2): 229-40.
11. Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato, Sociedade Brasileira de Dermatologia, Departamento Especializado de Alergia. Estudo multicêntrico para elaboração de uma bateria-padrão brasileira de teste de contato. *An Bras Dermatol*. 2000; 75 (2): 147-56.
12. Lazzarini R, Duarte I, Braga JC, Ligabue SL. Dermatite alérgica de contato a medicamentos de uso tópico: uma análise descritiva. *An Bras Dermatol*. 2009; 84 (1): 30-4.
13. Carlsen BC, Menné T, Johansen JD. 20 years of standard patch testing in an eczema population with focus on patients with multiple contact allergies. *Contact Dermatitis*. 2007; 57 (2): 76-83.
14. Duarte I, Kobata C, Lazzarini R. Dermatite de contato em idosos. *An Bras Dermatol*. 2007; 82 (2): 135-40.
15. Mangelsdorf HC, Fleischer AB, Sherertz EF. Patch testing in an aged population without dermatitis: high prevalence of patch test positivity. *Am J Contact Dermat*. 1996; 7 (3): 155-7.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Dermatoses ocupacionais. Brasília, (DF): Editora do Ministério da Saúde; 2006.
17. Wang MZ, Farmer AS, Richardson DM, Davis MD. Patch-testing with hairdressing chemicals. *Dermatitis*. 2011; 22 (1): 16-26.
18. Nohynek GJ, Duche D, Garrigues A, Meunier PA, Toutain H, Leclaire J. Under the skin: biotransformation of para-aminophenol and para-phenylenediamine in reconstructed human epidermis and human hepatocytes. *Toxicol Lett*. 2005; 158 (3): 196-212.
19. Aebly P, Sieber T, Beck H, Gerberick GF, Goebel C. Skin sensitization to p-phenylenediamine: the diverging roles of oxidation and N-acetylation for dendritic cell activation and the immune response. *J Invest Dermatol*. 2009; 129 (1): 99-109.



20. Nohynek GJ, Antignac E, Re T, Toutain H. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010; 243(2): 239-59.
21. Sørensen H, Rustemeyer T, Gonçalo M, Bruze M, Goossens A, Giménez-Arnau AM, et al. Contact allergy to common ingredients in hair dyes. *Contact Dermatitis*. 2013; 69(1): 32-9.
22. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology. Contact dermatitis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97(3 Suppl 2): S1-38.
23. Reis FR. Dermatite alérgica de contato ocupacional: perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos no Ambulatório de Medicina do Trabalho da Unicamp [Dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2010.
24. Bourke J, Coulson I, English J, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of contact dermatitis: an update. *Br J Dermatol*. 2009; 160 (5): 946-54.
25. Carlsen BC, Andersen KE, Menné T, Johansen JD. Sites of dermatitis in a patch test population: hand dermatitis is associated with polysensitization. *Br J Dermatol*. 2009; 161 (4): 808-13.

Ana Therra Manduca Soares<sup>1</sup>, Gabriel Mendia Gandarillas<sup>1</sup>, Guilherme Augusto Pereira Passos<sup>1</sup>, Lourenço Galizia Haitzman<sup>1</sup>

## Espondilodiscite: diagnóstico e tratamento

### *Espondilodiscite: diagnosis and treatment*

#### Revisão de Literatura

1. Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

#### RESUMO

**Objetivo:** Abordar a importância de dinâmicas metodológicas para diagnóstico preciso e eficaz da espondilodiscite, permitindo tratamento eficiente, a fim de mitigar os sintomas dessa doença. **Métodos:** Consultas, revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatórios, referentes aos aspectos envolvidos com a espondilodiscite, disponibilizados na base de dados PubMed e publicados entre os anos de 2000 a 2016. A partir dos critérios de inclusão, foram considerados 45 artigos, publicados em língua portuguesa e inglesa. **Resultados:** A literatura consultada permitiu inferir que a análise histopatológica dos tecidos infectados é determinante para o diagnóstico e deve ser realizada de forma rotineira. A terapia antibiótica é essencial às abordagens conservadoras e cirúrgicas e deve ser iniciada posteriormente ao diagnóstico etiológico. O tratamento cirúrgico é indicado, quando há déficits neurológicos ou sepse, instabilidade e/ou deformidade da coluna vertebral, presença de abscesso epidural ou falha no tratamento conservador. **Conclusão:** A avaliação metodológica possibilita a eficácia do diagnóstico para a espondilodiscite, e define um tratamento adequado.

**Descritores:** Discite; Coluna vertebral; Coluna Vertebral/infecção; Coluna Vertebral/diagnóstico; Coluna Vertebral/Tratamento

#### ABSTRACT

**Objective:** To address the importance of methodological dynamics for an accurate and efficient diagnosis for spondylodiscitis, allowing for an efficient treatment to mitigate the symptoms of this pathology. **Methods:** Consultations with systematic reviews and randomized clinical trials were revised concerning the aspects involved with spondylodiscitis, available in the PubMed database and published between the years 2000 and 2016. Based on the inclusion criteria, 45 articles were published in Portuguese and English. **Results:** The literature consulted allowed us to infer that the histopathological analysis of the infected tissues is determinant for the diagnosis and should be performed routinely. Antibiotic therapy is independent to conservative and surgical approaches and should be initiated after the etiological diagnosis. Indications for surgical treatment include neurological deficits or sepsis, instability and / or deformity of the spine, presence of epidural abscess, and failure of conservative treatment. **Conclusion:** A methodological evaluation facilitates the efficacy of the diagnosis for spondylodiscitis and define an appropriate treatment for each circumstance.

**Keywords:** Discitis; Spine; Spine/infection; Spine/diagnosis; Spine/treatment

Data de submissão: 29/10/2019

Data de aceite: 18/11/2019

#### Correspondência:

Ana Therra Manduca Soares

Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço: Rua Borges Lagoa, 1755, 1º andar - Vila Clementino - CEP: 04038-0341, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: anatherrasoares@icloud.com

#### Trabalho realizado:

Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

As infecções piogênicas, associadas à coluna vertebral, compreendem determinadas manifestações como a osteomielite ou espondilite, discite, espondilodiscite, abscesso epidural, meningite, empiema subdural e abscesso na medula espinhal. O comprometimento ou não do espaço discal pela infecção distingue as expressões osteomielite vertebral ou espondilite, em que não ocorre o comprometimento desse espaço e da espondilodiscite, em que a vértebra e o disco são afetados<sup>1-2</sup>.

A espondilodiscite é caracterizada pela infecção primária do disco intervertebral, associada à infecção secundária de corpos vertebrais vizinhos. Evolui frequentemente para um quadro de osteomielite, com consequente dano neurológico, quando há compressão de estruturas nervosas, ou da medula espinal. O diagnóstico ocorre, muitas vezes, tardiamente. Pode demorar de dois a seis meses, desde o primeiro sintoma até a confirmação da doença. No momento do diagnóstico, as alterações inflamatórias, nos corpos vertebrais e nos discos intervertebrais, são geralmente evidentes ao raio-x, de modo que a origem da infecção bacteriana não é evidente<sup>3-4</sup>.

O atraso do diagnóstico ocorre devido a sintomas normalmente difusos. Durante os cuidados médicos primários, pensa-se que os pacientes sofrem de doenças degenerativas da coluna vertebral, sendo tratados da forma correspondente, embora o prognóstico seja melhor com o diagnóstico precoce<sup>5-6</sup>.

Os exames laboratoriais e de imagem têm relevante papel na determinação do diagnóstico de espondilodiscite e, consequentemente, na definição do tratamento. Parte dos pacientes tem evolução com significativa das deficiências neurológicas, presentes antes do tratamento. No entanto, grande parcela ainda apresenta determinadas sequelas, principalmente sensitivas, que comprometem a qualidade de vida<sup>7</sup>.

O manejo da espondilodiscite representa um desafio. Atrasos diagnósticos são comuns, devido ao quadro inicial indolente. Isso é acompanhado de complicações graves, incluindo paralisia e até morte, nos casos mais severos. O gerenciamento dessa condição requer assistências multidisciplinares. Os critérios diagnósticos e as estratégias de tratamento estão bem estabelecidos<sup>8</sup>.

O prognóstico da espondilodiscite foi desfavorável, antes da disponibilidade de antibióticos e, mesmo atualmente, continua sendo uma afecção potencialmente fatal. Estudos relatam que o tempo médio de hospitalização dos pacientes é de 30 a 57 dias, e que a mortalidade hospitalar é de 2% a 17%, tratando-se, portanto, de uma manifestação substancialmente grave<sup>9</sup>.

## OBJETIVO

A proposta desta revisão bibliográfica é abordar e destacar a importância de dinâmicas metodológicas para o diagnóstico preciso e eficaz da espondilodiscite que permitam um tratamento eficiente para mitigar os sintomas dessa afecção e descrever as melhores propostas terapêuticas.

## MÉTODOS

Como estratégia metodológica, utilizou-se a pesquisa por combinações de palavras-chave, relativas ao tema do estudo. Foram buscadas revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatórios, referentes aos aspectos envolvidos com a espondilodiscite. As buscas foram realizadas até junho de 2017, na base de dados Pub Med. Foram utilizados os termos: espondilodiscite, infecção espinhal, osteomielite, coluna vertebral, diagnóstico e tratamento. As palavras-chave foram usadas como cabeçalhos MESH.

### Crítérios de inclusão e exclusão dos artigos

Foram considerados como critério de inclusão artigos de meta-análise, revisões sistemáticas e ensaios clínicos que descrevem circunstâncias envolvidas com a espondilodiscite, tais como etiologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2000 a 2016 e publicados em português e inglês, sendo excluídos outros idiomas. Foi identificado um total de 166 artigos, disponibilizados na base de dados da PubMed, que abordam o tema proposto para este trabalho, sendo 45 considerados elegíveis por inclinarem-se às variáveis suprapropostas.

Em relação às variáveis de elegibilidade, etiologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento, os estudos foram identificados e analisados da perspectiva geral para a subjetiva, excluindo-se aqueles que fugiam ao tema, bem como os que estavam fora do parâmetro de período de publicação.

## RESULTADOS

### Etiologia da espondilodiscite

As infecções da coluna podem ser descritas etiologicamente como piogênicas, granulomatosas (tuberculosas, brucelares e fúngicas) e parasitárias. As infecções espinhais piogênicas incluem: espondilodiscite, que engloba osteomielite vertebral, espondilite e discite, consideradas manifestações diferentes, do mesmo processo patológico, abscesso peridural (primário ou secundário à espondilodiscite) e artropatia articular facetada<sup>10</sup>.

As formas de infecção distinguem-se em endógenas e exógenas. A espondilodiscite endógena comumente é precedida por uma infecção distante dos corpos vertebrais, que se dissemina via hematogênica, levando à colonização de um ou mais corpos vertebrais pelo patógeno. A inflamação se espalha principalmente pelas seções ventrais da coluna vertebral. O foco principal da infecção geralmente não é mais reconhecido, quando a espondilodiscite é diagnosticada. Já a espondilodiscite exógena pode ser causada por cirurgias ou por injeções, próximas à coluna vertebral. Entretanto, a infecção da coluna vertebral também pode surgir do sistema linfático e ser continuamente espalhada por esse<sup>3,4</sup>.

Um estudo mostrou que 58% dos casos piogênicos possuíam histórico de trauma, intervenção ou cirurgia vertebral, enquanto 11% dos granulomatosos decorreram de trauma ou abordagem cirúrgica vertebral. A maioria localiza-se na região torácica e lombar, e seu início insidioso provoca atraso no diagnóstico<sup>11-12</sup>.

Possíveis patógenos incluem bactérias, fungos ou parasitas (raramente), sendo que a maioria das infecções são bacterianas. Dependendo do patógeno, é feita uma distinção entre espondilite específica e não específica. Particularmente, em relação à espondilodiscite não específica, a frequência dos agentes etiológicos configura-se como: *Staphylococci*, 39%, *S. aureus* 36%, *S. epidermis* 3%; Bactérias Gram-negativas, 39%, *Escherichia coli*, 23%, *Pseudomonas aeruginosa*, 5%, *Eikenella corrodens*, 3%, *Proteus mirabilis*, 3%; *Streptococci*, 19%, *S. sanguis*, 14%, *S. agalactiae*, 5%<sup>13</sup>. O principal agente envolvido é o *S. Aureus*, em que a incidência é de 30 a 80% dos casos. Os sintomas mais comuns são dor nas costas e febre. As manifestações neurológicas de paraparesia, paraplegia e meningite são encontradas, quando a etiologia é tuberculose ou estafilococia<sup>14</sup>.

Em estudo realizado nos Estados Unidos com 56 pacientes com espondilodiscite, que visava avaliar a prevalência dos agentes etiológicos a partir da cultura sanguínea, biópsia guiada por tomografia e biópsia aberta, identificou-se a seguinte prevalência: 65% dos pacientes foram positivos para *S. Aureus*; 9,3% positivos para *Staphylococcus aureus* MRSA, 6,25% para *S. epidermidis*, 6,25% para *E. coli*, 6,25% para *Pseudomonas aeruginosa*, 3,12% para *Haemophilus influenzae* e 3,12% positivos para *Enterococcus*<sup>15</sup>.

A espondilite específica sempre ocorre pelo caminho endógeno. A tuberculose esquelética é encontrada em 3% a 5% de pacientes com tuberculose e HIV negativo e em até 60% dos pacientes com tuberculose e soropositivos para HIV. Metade de todas as tuberculoses esqueléticas ocorrem na coluna vertebral<sup>16</sup>. Os fatores predisponentes incluem idade, multimorresidade, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, obesidade, insuficiência renal, hepatite crônica, doenças reumáticas, ingestão crônica de esteróides, câncer, administração de imunossupressores, doenças sistêmicas anteriores, tuberculose antiga, operações viscerais anteriores, anemia falciforme, abuso de fármacos e HIV<sup>6,17</sup>.

### Epidemiologia

Quanto à epidemiologia, a incidência de espondilodiscite não específica é de aproximadamente 1 caso em 250 mil, sendo que 3 a 5% de todos os diagnósticos evoluem para osteomielite, sendo mais frequentes no sexo masculino, em uma incidência três vezes maior do que no sexo feminino<sup>2,14</sup>. A faixa etária mais acometida são os indivíduos com idade entre 50 a 70 anos<sup>18</sup>.

Outro estudo menciona que a incidência é variável entre 1: 100000 e 1: 250000 em países desenvolvidos, e sua taxa de mortalidade estimada varia de 2 a 4%. Numerosos estudos referem-se a uma distribuição bimodal, com um pico abaixo de 20 anos, e outra, entre 50 e 70 anos de idade, representando nesse grupo, aproximadamente 3 a 5% de todos os casos de osteomielite. Além disso, a relação homem/mulher é de 2:1-5<sup>19-20</sup>.

Estudo retrospectivo de 56 pacientes (35 mulheres e 21 homens), com infecção espinhal piogênica, durante um período de 7 anos (1999-2006), utilizando-se de registros médicos, imagens radiológicas, resultados de bacteriologia, tratamento e complicações de todos os pacientes, reportou que a idade média no diagnóstico foi de 47,8 anos (faixa

xa etária de 35 a 72 anos), e a duração média de seguimento foi de 12,5 meses. O local mais comum da infecção foi a coluna lombar (n: 48), seguido da coluna torácica (n: 8). A maioria dos pacientes era sintomática, entre 4 e 10 semanas, antes do relato clínico dos primeiros sintomas. O patógeno frequentemente isolado foi *Staphylococcus aureus* em 31 de 56 casos (57,6%). As biópsias percutâneas foram diagnósticas em 57% dos pacientes. A biópsia aberta foi indicada nos casos de falha na biópsia fechada e quando a infecção não era acessível por técnica percutânea<sup>21</sup>.

Em estudo recente, constatou-se que a incidência de espondilodiscite espontânea adulta na Inglaterra e País de Gales, entre 2008 e 2011, foi de 3,67/100,000 por ano, representando um aumento de 150% em relação à incidência entre 1995 e 1999. Foi identificado que o *Staphylococcus aureus*, sensível à meticilina, continua sendo o patógeno ofensivo mais comum da espondilodiscite espontânea<sup>8</sup>.

Em relação ao Brasil, os estudos epidemiológicos são praticamente inexistentes. Entretanto, em trabalho realizado no Estado de Pernambuco, foram avaliados 13 pacientes, durante 28 meses, e constatou-se que 77% dos pacientes eram do sexo masculino, 54% com etiologia de tuberculose e 46%, de outra causa bacteriana<sup>18</sup>.

Nos últimos anos, observou-se um aumento da incidência, devido a um efeito combinado entre o aumento das populações suscetíveis (particularmente a história da cirurgia anterior da coluna) e de melhor precisão no diagnóstico. Atualmente as discites pós-procedimento representam até 30% de todos os casos de espondilodiscite piogênica e têm sido relacionadas quase todas às técnicas cirúrgicas da coluna vertebral<sup>22</sup>.

### Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O diagnóstico geralmente é difícil e exige um alto nível de suspeita clínica. Por esse motivo, quase sempre ocorre um atraso significativo entre os primeiros sintomas e a identificação da doença. Esta deve basear-se em achados clínicos, laboratoriais e de imagem. Com relação ao diagnóstico diferencial, são consideradas manifestações como osteocondrose erosiva, fraturas osteoporóticas e patológicas, espondiloartrite anquilosante e doença de Scheuermann<sup>7</sup>.

O exame clínico inclui a inspeção, concentrando-se em mudanças locais e avaliação detalhada do estado neurológico. As dores inespecíficas nas

costas ou no pescoço são geralmente as primeiras características clínicas, no entanto, até 15% dos pacientes podem estar livres de dor<sup>23</sup>. Com esse início insidioso, os pacientes apresentam dor constante, que se potencializa no período noturno, muitas vezes associando-se a dor radicular no tórax, ou no abdome. A febre é menos comum, ocorrendo em cerca de 48% dos casos com espondilodiscite piogênica e em cerca de 17% dos casos de espondilite de tuberculose. Disfagia e torcicolo são sintomas que podem ser causados pela localização cervical<sup>24</sup>.

Normalmente, há dor no toque em apoio do calcanhar, impactação e percussão, mas pouca dor local à pressão. O paciente toma uma postura de alívio e evita estressar as seções ventrais da coluna vertebral. Em particular, a inclinação e a re-erção são descritas como dolorosas.<sup>7</sup> Os sintomas associados a déficits neurológicos, como fraqueza das pernas, dormência e incontinência, estão presentes em cerca de um terço dos pacientes. Esses são frequentemente associados ao diagnóstico tardio, infecção cervical, presença de abscesso epidural e infecção tuberculosa. Durante o exame físico, é importante procurar deformidades como cifose, inchaço e tumefações, que são frequentemente associadas à espondilite por tuberculose<sup>25</sup>. Reconheceu-se ainda uma associação frequente de osteomielite vertebral piogênica e endocardite infecciosa.

Pigrau et al.<sup>26</sup> encontraram dentre 91 casos de osteomielite vertebral piogênica, 28 (30,8%) com endocardite infecciosa. Isso não deve ser subestimado durante a avaliação clínica de pacientes com infecção por Gram-positivos e risco de infecção cardíaca, ou sintomas como novo sopro cardíaco, estigmas periféricos ou outros focos metastáticos. É altamente recomendável realizar-se ecocardiografia.

Existem vários marcadores rotineiramente utilizados na prática clínica, que são críticos para o diagnóstico e uma avaliação mais aprofundada da resposta ao tratamento. A taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR) é um marcador sensível de infecção, ainda que com baixa especificidade. Além disso, ESR também é usado como um marcador de resposta terapêutica, visto que Duarte e Vaccaro (2013) relataram que uma redução de 25% do seu valor inicial, após um mês de tratamento, é um bom marcador de prognóstico. No entanto, em 9/18 (50%) daqueles sem alteração na ESR apresentaram bons resultados. Assim, em pacientes



que respondem à terapia, uma ESR aumentada não deve levar a procedimentos invasivos desnecessários e / ou terapia prolongada.

A proteína C-reativa (PCR) também está elevada em mais de 90% dos casos de espondilodiscite e é considerada o melhor marcador para monitoramento de resposta ao tratamento, uma vez que retorna ao normal, após tratamento adequado e mais rapidamente do que a ESR<sup>27</sup>. A contagem de glóbulos brancos (WBC) é o menos útil de todos os marcadores inflamatórios, devido à sua baixa sensibilidade<sup>7,28</sup>. Em pacientes crônicos, as referências podem ser normais ou aumentadas. Os leucócitos eventualmente podem ser pesquisados, contudo aumentos quantitativos são comuns<sup>7,14,27-29</sup>.

Em relação aos exames de imagem, a radiografia simples é de crucial relevância, sendo esse o primeiro exame a ser realizado, quando a queixa é dor lombar e vertebral. Mesmo não sendo capaz de identificar, em alguns casos, alterações mínimas, contribui para a exclusão de outras manifestações de lombalgia. Contudo, esse procedimento não é considerado confiável, na fase inicial da espondilodiscite, pois geralmente não há alterações esqueléticas. Mesmo nos estádios posteriores, as mudanças radiológicas são leves e podem ser impossíveis ou difíceis a distinção com as doenças degenerativas da coluna vertebral<sup>7,30-31</sup>.

A ressonância nuclear magnética (RNM) é considerada a modalidade padrão ouro para o diagnóstico de imagem de espondilodiscite, devido à sua alta sensibilidade (96%), especificidade (94%) e maior capacidade de fornecer informações anatômicas detalhadas sobre os tecidos moles circundantes e espaço peridural. As mudanças características consistem em um sinal hipointenso do disco e corpo vertebral, em imagens ponderadas T1 e um sinal hiperintenso das mesmas estruturas (devido edema), em imagens ponderadas em T2. O aprimoramento de gadolínio do disco intervertebral do corpo vertebral e dos tecidos moles circundantes aumenta a precisão da ressonância magnética, especialmente quando outras alterações são sutis e também ajudam na diferenciação entre lesões infecciosas e as degenerativas (hipointensão T2 favorecendo modificações na placa terminal) e lesões tumorais (T1 hipointenso, relativamente à medula óssea normal). A RNM também desempenha papel importante na distinção entre espondilite por tuberculose e espondilodiscite piogênica. A espondilite da tuberculose possui um padrão extensivo de destruição óssea, com preservação re-

lativa do disco intervertebral, aumento heterogêneo do corpo vertebral e abscessos paravertebrais grandes<sup>32</sup>.

Não obstante a relevância desse exame para o diagnóstico da espondilodiscite<sup>33</sup>, certos achados podem persistir, ou mesmo piorar, durante o tratamento, apesar da melhora clínica, e podem levar a tratamentos invasivos desnecessários. Alterações compatíveis com a resolução da infecção aparecem mais tarde e consistem na perda de absorção do gadolínio e restauração de osso. Portanto, apesar do crescente uso de imagens de RNM para acompanhamento e monitorização da resposta ao tratamento, em pacientes com infecção da coluna vertebral, o estudo exclusivo das imagens pode prejudicar pacientes que respondem clinicamente bem à terapia.

A tomografia computadorizada (TC) tem acurácia inferior à da RNM, no que se refere ao diagnóstico específico para espondilodiscite. Porém, com a injeção de contraste, possui capacidade otimizada para identificação de destruição ou alterações ósseas, incluindo mudanças precoces das placas vertebrais, presença de necrose óssea e calcificações patológicas sugestivas de tuberculose e abscessos paravertebrais pós injeção do contraste<sup>34</sup>. A TC é indicada quando a ressonância magnética não é possível, como em pacientes com marcapasso cardíaco<sup>35</sup>.

A cintilografia, apesar de não se configurar como um método eficiente para o diagnóstico de espondilodiscite, quando apresenta resultado negativo, possibilita a exclusão da presença de inflamação óssea<sup>29</sup>.

Uma etapa de significativa importância para o diagnóstico da espondilodiscite refere-se à identificação do agente etiológico, com o pressuposto de orientação para o tratamento antimicrobiano. A antibioticoterapia específica é uma das peças chave do tratamento da espondilodiscite, e isso requer identificação do patógeno e determinação da sua sensibilidade aos antibióticos. Em geral, pode ser detectado em 49% a 83% dos casos, mais frequentemente nos casos agudos do que em casos crônicos. Um dos principais motivos de falha na identificação do patógeno é a antibioticoterapia sistêmica prévia. Por essa razão, é particularmente importante iniciar a terapia com antibióticos apenas depois de isolar o material para diagnóstico microbiológico. Se o tratamento com antibióticos for iniciado antes da identificação do agente eti-

lógico, os autores consideram a interrupção por alguns dias, até a punção do foco da infecção, associado ao monitoramento do curso da doença<sup>7,29</sup>.

A hemocultura é o procedimento mais fácil para detectar o agente infeccioso. Uma cultura positiva pode ser esperada em até 70% dos pacientes que não foram previamente tratados com antibióticos. Os autores recomendam que pelo menos dois a três pares de hemoculturas sejam feitos. O patógeno é muitas vezes detectado com sucesso, não apenas na fase aguda da febre, ou com doença séptica, mas também em casos clinicamente brandos e pacientes afebrados<sup>29</sup>.

Sobre a biópsia, outra forma possível de detectar o patógeno é a realização de punção percutânea, sob anestesia, com agulha fina, guiada por TC. Uma desvantagem da punção guiada por TC é que ela fornece quantidades relativamente baixas de tecido, de modo que os agentes infectantes só são detectados com sucesso em aproximadamente metade dos pacientes<sup>7,29</sup>.

A remoção intra-operatória de amostras de tecido é o método mais confiável de detecção bacteriológica, pois fornece quantidades relativamente grandes de tecido. A taxa de detecção é de cerca de 75%<sup>7</sup>. Apesar de história suspeita, coletas de sangue positivas, associadas a achados de imagem consistentes, com um diagnóstico clínico de infecção espinhal, são fundamentais. Portanto, o diagnóstico definitivo só pode ser alcançado por exame microscópico ou bacteriológico dos tecidos infectados.

É relevante mencionar que a maioria dos casos possui antecedentes de infecções, sendo a endocardite um possível foco de disseminação bacteriana, cuja incidência é 10% a 15%, quando se trata de etiologia estreptocócica<sup>36</sup>. O quadro clínico mais comum dessa associação são sintomas musculoesqueléticos, os quais precedem o diagnóstico de endocardite. Para ilustrar esse fato, há o relato de caso de um paciente do sexo masculino, de 70 anos de idade, com diagnóstico estabelecido de endocardite mitral, causada por *Streptococcus intermedius* e submetido inicialmente ao tratamento cirúrgico por insuficiência cardíaca, que recuperava-se sem complicações até o 12º dia de antibioticoterapia, quando apresentou dor intensa nas costas, acometendo duas vértebras lombares inferiores; revelou, a partir da imagem de ressonância magnética, ocorrência de espondilodiscite. O paciente tratado com anti-inflamatório não esteróide, analgésico e antibioticoterapia, por

três meses, obteve bons resultados. O diagnóstico adequado dessa associação tem consequências importantes, como a necessidade de antibioticoterapia prolongada, por um período de 6 semanas a 3 meses<sup>36</sup>.

## Tratamento

Quanto ao tratamento para espondilodiscite, é composto por: fixação da seção afetada da coluna vertebral, antibioticoterapia e, nos casos mais graves, debridamento e descompressão do canal medular. Em pacientes sem indicação formal para cirurgia (déficits neurológicos, instabilidade da coluna vertebral e dor intratável), ou com alto risco cirúrgico, o tratamento conservador é uma opção verdadeiramente válida, assim como em casos em que o quadro clínico e a destruição óssea são leves. A redução do estresse na área afetada é primordial, como o uso de órteses, repouso e antibioticoterapia.

A imobilização é uma abordagem conservadora de sucesso e necessária, quando a dor é significativa, e não há risco de instabilidade. Também elimina a necessidade de repouso prolongado na cama. A imobilização da coluna cervical pode ser conseguida, utilizando-se um colar ou um halo-fixador. Para a coluna torácica ou lombar, um colete toracolombar permite a distribuição da carga às articulações não afetadas e reduz a pressão sobre a vértebra afetada. Os riscos conhecidos, relacionados à imobilização, incluem uma taxa de não-união de até 50% em um disco envolvido, o que pode levar à deformidade por cifose e síndrome da dor crônica. Caso o paciente demonstre dor crescente e deformidade, apesar da melhora dos índices laboratoriais, o tratamento cirúrgico deve ser considerado<sup>23</sup>.

A imobilização do paciente é recomendada, apenas quando a infiltração óssea se torna visível. Além do risco de imobilização, a malformação cifóide e síndrome da dor crônica, são eventualmente causadas pela alta taxa de pseudoartrose (16% a 50%). Se não houver reação de fusão, destruição contínua ou nenhuma melhora clínica, não é indicado continuar o tratamento conservador, além de quatro a seis semanas. Embora o repouso prolongado em cama tenha sido prescrito, essa prática está sendo abandonada<sup>37</sup>.

A controvérsia surge, na presença de déficits neurológicos menores. Em estudo realizado por Pigrau et al.<sup>26</sup>, apenas 13% dos pacientes necessitaram de cirurgia, embora 29,7% deles apresen-

tassem sintomas neurológicos. A abordagem conservadora, nesse cenário particular, é desejável, se não houver instabilidade espinhal. Os sintomas neurológicos são menores e apresentam melhora com terapia antibiótica específica.

A intervenção cirúrgica é aconselhada, em casos de perda de função neurológica e sepse, instabilidade do paciente, possibilidade de sequelas como deformidades, lesões que acometam o espaço intraespinhal, incapacidade de estabelecer um diagnóstico específico, com possível presença de processo maligno ativo e falha no tratamento conservador. Há recomendações de que o tratamento cirúrgico seja realizado na presença de abscesso epidural, mesmo sem déficits neurológicos associados, especialmente na região cervical e torácica. As indicações relativas consistem na presença de dor descontrolada e condições inadequadas para tratamento conservador<sup>38</sup>.

Os objetivos da cirurgia são: remoção do foco séptico, coletar material para cultura do possível agente infeccioso e estabilizar a seção afetada da coluna vertebral, por meio de fixação da mesma. O procedimento padrão, comumente utilizado, pauta-se no debridamento, descompressão do local afetado e fixação da coluna por fusão anterior<sup>37,39</sup>.

O procedimento padrão estabelecido envolve o debridamento e a interposição do intervalo, seguido de estabilização instrumentada. Isso possui as vantagens de uma mobilização pós-operatória mais rápida, taxas mais baixas de pseudoartroses e malposição cifótica. A implantação do material de osteossíntese, em uma área de ferida infectada, pode levar à colonização microbiana da superfície metálica e à infecção persistente. Esse risco é reduzido por debridamento completo, com aplicação simultânea de um transportador de antibióticos. Os implantes de titânio são os principais utilizados e, aparentemente, não estão associados a taxa aumentada de recorrência. As recomendações para a estratégia operacional ainda são uma questão altamente controversa. A operação de espondilodiscite pode ser monolateral ou bilateral. A operação monolateral, cirurgia com uma via, tem a vantagem de o paciente se recuperar da primeira operação. A segunda operação ocorre uma ou duas semanas depois, dependendo de quão bem o paciente se recuperou. Há também uma variedade de recomendações para a estabilização osteossintética. Existem recomendações para a estabilização dorsoventral (ou ventrodorsal) puramente ventral, puramente dorsal ou combinada<sup>40</sup>.

Existem, frequentemente, sintomas residuais, após tratamento conservador ou cirúrgico da espondilodiscite. Esses ocorrem, devido à destruição e à degeneração secundária dos segmentos vizinhos, após a redução da inflamação<sup>7</sup>.

## DISCUSSÃO

Com o advento dos antibióticos, técnicas melhoradas de gestão e reconhecimento precoce, a mortalidade associada à espondilodiscite diminuiu significativamente para menos de 5%, nos países desenvolvidos, e a mortalidade precoce geralmente está relacionada à sepse não controlada. Apesar da mortalidade ter diminuído, o resultado mais preocupante é o potencial para um déficit neurológico permanente<sup>38</sup>.

O atraso no diagnóstico é de 2-6 meses, com valores médios de 10 semanas, e pode determinar o dano ósseo significativo e o aparecimento de dano neurológico. Na experiência deste estudo, o paciente foi observado, cerca de 4-12 semanas (tempo médio de 8 semanas), após o início da sintomatologia da dor e da procura pelo tratamento na instituição de saúde. Estes dados foram considerados vitais para o diagnóstico rápido, mas, sobretudo, para o sucesso do tratamento conservador. O diagnóstico precoce permite menor progressão do processo infeccioso e uma melhor resposta à terapia<sup>17,36</sup>.

Para obter um diagnóstico definitivo, é necessário isolar o agente patogênico, por meio de cultura de sangue ou biópsia. Em um paciente em fase aguda da infecção, a biópsia é necessária. Pode ser realizada, utilizando-se técnica guiada por fluoroscopia ou TC. Uma biópsia percutânea tem uma taxa de precisão de 70-100%. Estima-se que a taxa de precisão seja de 63% no local torácico e 67% no local lombar. Em caso de falha no uso da técnica percutânea, se o locus da infecção não puder ser alcançado percutaneamente, ou se for detectado um dano ósseo significativo, deve-se realizar biópsia aberta. O crescimento bacteriano é avaliado pelas técnicas de hemocultura e exame histológico. Os dados obtidos parecem ser concordantes na literatura<sup>36</sup>.

A RNM representa o padrão ouro na imagem das infecções da coluna vertebral piogênica, especialmente na fase inicial, quando a radiologia tradicional é negativa, e a cintilografia nuclear não é adequadamente específica. Com 96% de sensibilidade, 94% de especificidade e 92% de precisão, a

RNM mostra alterações patológicas com detalhes anatômicos melhorados<sup>17</sup>. Alterações do sinal são consequência da destruição medular, óssea, fibrose, esclerose e degeneração adiposa. O uso de contraste, como o gadolínio, permite visualizar a alteração do sinal no foco da infecção. De um modo geral, a região mais comumente afetada no estágio inicial, em adultos, é o osso esponjoso, sob os limites somáticos. A infecção se espalha rapidamente ao disco e à vértebra adjacente. A visão, durante a ressonância, depende da extensão da infecção e da resposta do organismo<sup>17,41</sup>.

Quanto ao tratamento, em estudo realizado por Bettini et al.<sup>15</sup>, que submeteu seus pacientes apenas a medidas conservadoras, com terapia antibiótica e reforço espinhal, o período médio de antibioticoterapia foi de 8,5 semanas (intervalo 6-9 semanas), seguido de antibióticos por via oral, durante 6 semanas. Todos os pacientes apresentaram suporte espinhal por uma média de 8 semanas (faixa 6-10 semanas). A duração da administração de antibióticos orais foi dependente de evidências clínicas e laboratoriais (contagem de células brancas, taxa de sedimentação de eritrócitos, proteína C reativa) de que a infecção foi resolvida. As análises de RNM de acompanhamento são essenciais para monitorar a resposta ao tratamento<sup>36</sup>.

O diagnóstico de infecção da coluna vertebral piogênica deve ser considerado em qualquer paciente com dores incessantes nas costas e cervical, especialmente quando acompanhado de características sistêmicas como febre, perda de peso e presença de marcadores inflamatórios elevados. O tratamento conservador da infecção com antibioticoterapia e reforço espinhal é um protocolo que pode ser eficiente, conforme a precocidade do diagnóstico.

Os déficits neurológicos, presentes no momento da admissão, podem persistir no seguimento a médio e longo prazo, independentemente do tratamento de escolha. Esse desfecho prejudicial está diretamente relacionado ao atraso no diagnóstico, e essas sequelas são essencialmente o resultado de alterações degenerativas secundárias à destruição de tecidos pelo processo infeccioso.

## CONCLUSÃO

As espondilodiscites são uma afecção rara, embora tenha sido relatada incidência aumentada, devido a uma população progressivamente mais suscetível (principalmente pacientes com história

de cirurgia anterior da coluna vertebral e positividade para HIV). A melhora da acuidade diagnóstica tem contribuído para uma perspectiva mais otimista em relação a essa doença.

Devido ao início insidioso, uma grande suspeita clínica continua a ser a peça central para um diagnóstico imediato, que é fundamental para melhorar os resultados a longo prazo e prevenir déficits neurológicos permanentes. O diagnóstico microbiológico e histológico desempenham um papel crítico na definição de gerenciamento terapêutico específico. Portanto, a biópsia guiada ou aberta, em tomografia computadorizada, deve ser considerada como a primeira linha de investigação em casos suspeitos.

O tratamento das infecções da coluna vertebral é principalmente não cirúrgico e compreende uma terapia antibiótica específica, associada à imobilização que reduz a dor, ajuda a prevenir a instabilidade segmentar e a deformidade. A cirurgia é indicada para pacientes com déficits neurológicos ou sepse, instabilidade e/ou deformidade da coluna vertebral, presença de abscesso epidural e falha no tratamento conservador. Uma vez que as infecções da coluna vertebral afetam principalmente o corpo vertebral e o disco intervertebral, a estratégia cirúrgica deve incluir o debridamento apropriado dos tecidos infectados e a reconstrução dos segmentos envolvidos com construção óssea, descompressão posterior de elementos neurais e estabilização instrumentada.

## REFERÊNCIAS

1. Skaf GS, Domloj NT, Fehlings MG, Bouclaous CH, Sabbagh AS, Kanafani ZA, Kanj SS. Pyogenic spondylodiscitis: an overview. *J Infect Public Health*. 2010; 3(1): 5-16.
2. Sans N, Faruch M, Lapègue F, Ponsot A, Chiavassa H, Railhac JJ. Infections of the spinal column-Spondylodiscitis. *Diagn Interv Imaging*. 2012; 93(6): 520-29.
3. Cramer J, Haase N, Behre I, Ostermann PA. Spondylitis und spondylodisitis. *Trauma Berufskrankh*. 2003; 5: 336-41.
4. Frangen TM, Källicke T, Gottwald M, Andereya S, Andress HJ, Russe OJ, et al. Die operative therapie der spondylodisitis: eine analyse von 78 patienten. *Unfallchirurg*. 2006; 109: 743-53.
5. Eysel P, Peters KM, Spondylodisitis. In: Peters KM, Klosterhalfen B, (Ed.). *Bakterielle Infektionen*



- der Knochen und Gelenke. Stuttgart: Enke; 1997. p.52-93.
6. Klöckner C, Valencia R, Weber U. Die Einstellung des sagittalen profils nach operativer therapie der unspezifischen destruierenden spondylodiszitis: ventrales oder ventrodorsales Vorgehen – ein Ergebnisvergleich. *Orthopäde*. 2001; 30: 965–67.
  7. Sobottke R, Seifert H, Fatkenheuer G, Schmidt M, GoBmann A, Eysel P. Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2008; 105(10): 181–7.
  8. Sur A, Tsang K, Brown M, Tzerakis N. Management of adult spontaneous spondylodiscitis and its rising incidence. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015; 97(6): 451–55.
  9. Schinkel C, Gottwald M, Andress HJ. Surgical treatment of spondylodiscitis. *Surg Infect*. 2003; 4(4): 387–91.
  10. Calderone RR, Larsen JM. Overview and classification of spinal infections. *Orthop Clin North Am*. 1996; 27(1): 1-8.
  11. Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect*. 2008;56(6): 401-12.
  12. Yasar K, Pehlivanoglu F, Cicek G, Sengoz G. The evaluation of the clinical, laboratory and the radiological findings of the fifty-five cases diagnosed with tuberculous, Brucellar and pyogenic spondylodiscitis. *J Neurosci Rural Pract*. 2012; 3(1): 17-20.
  13. Nolla JM, Ariza J, Gómez-Vaguero C, Fiter J, Bermejo J, Valverde J, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Semin Arthritis Rheum*. 2002; 31(4): 271–78.
  14. Faleiro RM, Sales MA, Garcia LA, Moraes VV, Fontoura RR, Mendonça BP. Espondilodiscite com comprometimento extenso da coluna vertebral: relato de caso. *Arq Bras Neuroscir [periódico na Internet]*. 2018 [citado 2019 Jul 20]; 37(3): 267-74. Disponível em: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0036-1584202.pdf>.
  15. Bettini N, Girardo M, Dema E, Cervellati S. Evaluation of conservative treatment of non specific spondylodiscitis. *Eur Spine J*. 2009; 18 Suppl 1: 143-50.
  16. Tuli SM. General principles of osteoarticular tuberculosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; (398): 11–19.
  17. Butler JS, Shelly MJ, Timlin M, Powderly WG, O’Byrne JM. Nontuberculous pyogenic spinal infection in adults: a 12-year experience from a tertiary referral centre. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31(23): 2695–700.
  18. Silva Júnior JP, Pereira AF, Silveira LL, Ferreira MA, Rangel TA. Perfil epidemiológico e avaliação da resposta ao tratamento cirúrgico nos pacientes com espondilodiscite atendidos no serviço de cirurgia da coluna do Hospital Getúlio Vargas em Recife/PE. *Coluna*. 2011; 10(4): 279–83.
  19. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 39(1): 10–17.
  20. Grammatico L, Baron S, Rusch E, Lepage B, Surer N, Desenclos JC, Besnier JM. Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002–2003. *Epidemiol Infect*. 2008; 136(5): 653–60.
  21. Buranapanitkit B, Lim A, Kiriratnikom T. Clinical manifestation of tuberculous and pyogenic spine infection. *J Med Assoc Thai*. 2001; 84(11): 1522–26.
  22. Silber JS, Anderson DG, Vaccaro AR, Anderson PA, McCormick P, NASS. Management of post procedural discitis. *Spine J*. 2002; 2(4): 279–87.
  23. Fantoni M, Trecarichi EM, Rossi B, Mazzotta V, Di Giacomo G, Nasto LA, et al. Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16 Suppl 2: 2–7.
  24. Schimmer RC, Jeanneret C, Nunley PD, Jeanneret B. Osteomyelitis of the cervical spine: a potentially dramatic disease. *J Spinal Disord Tech*. 2002; 15(2): 110–17.
  25. Turgut M. Spinal tuberculosis (Pott’s disease): its clinical presentation, surgical management, and outcome. A survey study on 694 patients. *Neurosurg Rev*. 2001;24(1): 8–13.
  26. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med*. 2005; 118(11): 1287.
  27. Kang BU, Lee SH, Ahn Y, Choi WC, Choi YG. Surgical site infection in spinal surgery: detection and management based on serial C-reactive protein measurements. *J Neurosurg Spine*. 2010; 13(2): 158–64.
  28. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Anti-microb Chemother*. 2010; 65 Suppl 3: 11-24.



29. Queiroz JW, Pereira PC, Figueiredo EG. Espondilodiscite: revisão de literatura. *Arq Bras Neurocir*. 2013; 32(4): 230–6.
30. Leal FS, Tella Jr OI, Bonatelli AP, Herculano MA, Aguiar PH. Espondilodiscites sépticas: diagnóstico e tratamento. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(3 B): 829–35.
31. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65 suppl 3:iii11-24.
32. Dunbar JA, Sandoe JA, Rao AS, Crimmins DW, Baig W, Rankine JJ. The MRI appearances of early vertebral osteomyelitis and discitis. *Clin Radiol*. 2010; 65(12): 974–81.
33. Kowalski TJ, Layton KF, Berbari EF, Steckelberg JM, Huddleston PM, Wald JT, Osmon DR. Follow-up MR imaging in patients with pyogenic spine infections: lack of correlation with clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28(4): 693–9.
34. De Lucas EM, González Mandly A, Gutiérrez A, Pellón R, Martín-Cuesta L, Izquierdo J, et al. CT-guided fine-needle aspiration in vertebral osteomyelitis: true usefulness of a common practice. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(3): 315–20.
35. Fransen BL, de Visser E, Lenting A, Rodenburg G, van Zwet AA, Gisolf EH. Recommendations for diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Neth J Med*. 2014; 72(3): 135–8.
36. Calderaro D, Galvão TF, Bagnatori RS, Caramelli B. Spondylodiscitis as a clinical manifestation of infective endocarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 81(5): 526-7.
37. Zarghooni K, Rollinghoff M, Sobottke R, Eysel P. Treatment of spondylodiscitis. *Int Orthop*. 2012; 36(2): 405–11.
38. Duarte RM, Vaccaro AR. Spinal infection: state of the art and management algorithm. *Eur Spine J*. 2013; 22(12): 2787–99.
39. Vcelák J, Tóth L. Surgical treatment of spondylodiscitis. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2008; 75(2): 110–116.
40. Lerner T, Hackenberg L, Rosler S, Joosten U, Halm H, Liljenqvist U. Operative therapie der unspezifischen und spezifischen Spondylodiszitis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 2005; 143(2): 204–12.
41. Varma R, Lander P, Assaf A. Imaging of pyogenic infectious spondylodiscitis. *Radiol Clin North Am*. 2001; 39(2): 203–13.

Bruna Morais Faria<sup>1</sup>, Marcelo Antonini<sup>1</sup>, Odair Ferraro<sup>1</sup>, Denise Joffily<sup>1</sup>, Reginaldo Guedes Coelho Lopes<sup>1</sup>

## Risco de câncer de mama em usuárias de anticoncepcionais hormonais

### *Risk of breast cancer in hormonal contraceptive users*

#### Revisão de Literatura

#### RESUMO

1. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

**Introdução:** O câncer de mama é uma neoplasia de alta incidência na população feminina mundial. Dado que o uso de anticoncepcionais hormonais ocorre em larga escala, torna-se necessário estudar sua relação com o surgimento do câncer de mama. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura sobre o risco de desenvolvimento de câncer de mama em usuárias de anticoncepcionais hormonais. **Métodos:** Foi realizada busca nas principais bases de dados relacionando os descritores "contraceptivos hormonais" e "câncer de mama". Após aplicar critérios de inclusão e exclusão, foram revisadas as publicações relevantes dos últimos cinco anos. **Resultados e Discussão:** Alguns estudos mostram risco aumentado de câncer de mama em usuárias de anticoncepcionais hormonais de 8 a 24% na população geral, o que representa em números absolutos 13 casos extras para cada 100.000 usuárias de anticoncepcionais hormonais. Nas pacientes de alto risco, o medicamento pode aumentar o risco em torno de 22 a 45%. Há, porém, achados que não associam o seu uso com câncer de mama e ainda apontam que pode até mesmo proteger de algumas neoplasias (como câncer colorretal, ovário e endométrio). **Conclusão:** Há carência na literatura de estudos robustos, como grandes ensaios clínicos, com capacidade de estabelecer relação causal entre uso de anticoncepcionais hormonais e câncer de mama. Além disso, por ser uma doença multifatorial é difícil determinar de forma isolada um fator de risco. Até que surjam estudos mais conclusivos, não há qualquer recomendação formal para sua suspensão na população geral, devendo ser esta decisão individualizada e compartilhada com a paciente.

**Descritores:** Câncer de mama; Contraceptivos hormonais; Risco

#### ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer is a high incidence disease in female population worldwide. Given that the use of hormonal contraceptives occurs on a large scale, it becomes necessary to study their relationship with the onset of breast cancer. **Objective:** Carry out a literature review about development breast cancer risk among hormonal contraceptives users. **Methods:** We searched the main databases with the descriptors "hormonal contraceptives" and "breast cancer". After applying inclusion and exclusion criteria, the last five years relevant publications were reviewed. **Results and discussion:** Some studies have shown an increased risk of breast cancer in users of hormonal contraceptives from 8 to 24% in the general population, which in absolute numbers represents 13 extra cases per 100,000 users of hormonal contraceptives. In high-risk patients, the drug may increase the risk by 22-45%. There are, however, findings that do not associate its use with breast cancer and still point out that it may even protect against some neoplasms (such as colorectal, ovary and endometrial cancer). **Conclusion:** There is a lack in the literature of robust studies, such as large clinical trials, capable of establishing a causal relationship between the use of hormonal contraceptives and breast cancer. In addition it is difficult to determine an isolated a risk factor because this is a multifactorial disease. Until more conclusive studies emerge, there is no formal recommendation for its suspension in the general population, and this decision should be individualized and shared with the patient.

**Keywords:** Breast cancer; Hormonal contraceptives; Risk

Data de submissão: 11/01/2019

Data de aceite: 13/05/2019

#### Correspondência:

Bruna Morais Faria

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

#### Trabalho realizado:

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, perdendo apenas para o câncer de pele não melanoma. Cerca de 1,4 milhões de novos casos de são diagnosticados anualmente em todo o mundo, sendo que 99% deles acometem mulheres e 1%, os homens. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para 2018 sejam diagnosticados 59.700 novos casos de câncer de mama no Brasil, com uma incidência estimada de 55 casos a cada 100 mil mulheres<sup>1</sup>.

A neoplasia mamária é a maior causa de morte por câncer entre mulheres em todo mundo, com 1.7 milhões de casos, representando 14.7 % de todos os óbitos. Em 2016 estimou-se 14.388 mortes no Brasil, sendo 181 homens e 14.206 mulheres, o que representa uma taxa de mortalidade estimada de 13,68 óbitos por 100.000 mulheres. Corresponde à principal causa de morte por neoplasias nas mulheres do Brasil<sup>2-5</sup>.

Devido a fatores ainda não completamente entendidos, tanto a incidência quanto a mortalidade por câncer mamário está em aceleração nos países em desenvolvimento. Uma possível explicação inclui sedentarismo, obesidade e fatores reprodutivos como primiparidade tardia e menor número de filhos, além de falhas na detecção precoce e dificuldades de acesso ao tratamento em determinadas regiões. A mortalidade por câncer de mama também está associada diretamente aos fatores relacionados à biologia tumoral, como o grau histológico e o subtipo molecular da doença<sup>3,6</sup>.

Após a era da mamografia, houve um significativo aumento no diagnóstico precoce do câncer de mama. No Brasil, estima-se que 30% dos casos são diagnosticados nos estágios III e IV. A detecção em estágios mais avançados

é menor na região Sul e Sudeste, com cerca de 25%, enquanto em outras regiões como o Norte, supera 46%. Tal disparidade reflete falhas no sistema de saúde pública quanto à detecção precoce o que acarreta progressão da doença, com possível prejuízo na sobrevida global<sup>7</sup>.

Existem diversos tipos histológicos de carcinomas de mama, sendo o mais frequente o tipo não especial ou ductal com 80%, seguido do lobular com 10% e o restante corresponde aos tipos especiais. Em relação ao perfil imuno-histoquímico observa-se que: 63% são tumores luminais não Her; 11% luminais B Her, 9% de Her puro e 17% triplo negativos<sup>8</sup>.

A neoplasia de mama é uma doença multifatorial, sendo alguns fatores de riscos modificáveis e outros não (Tabela 1). Os não modificáveis são: sexo feminino, idade avançada, menarca precoce (antes dos 12 anos), menopausa tardia (após os 55 anos), nuliparidade ou primeira gestação tardia (após os 30 anos), descendência judia Ashkenazi, mamas densas, mutações genéticas. Dentre esses, os principais são: sexo feminino e idade avançada. Em países em desenvolvimento cerca de 5,4% dos carcinomas de mama acontecem em mulheres abaixo de 40 anos. Em contrapartida nas pacientes com mutações genéticas, (sendo os principais genes envolvidos: o BRCA1/2) o câncer de mama incide com maior frequência antes dos 40 anos<sup>9-12</sup>.

Entre os fatores de risco modificáveis destacam-se: obesidade na pós-menopausa, consumo de álcool, terapia hormonal combinada na pós-menopausa, tabagismo (nas pacientes mutadas) e anticoncepcional oral. Há dados consistentes na literatura de que quanto maior a exposição ao estrogênio ao longo da vida, maior o risco de desenvolvimento de câncer de mama<sup>13-17</sup>.

**Tabela 1:** Fatores de risco para o câncer de mama

Fator	Risco Relativo (RR)
Idade (mulheres >50 anos)	4.0
Menarca precoce	1.3
Menopausa tardia	1.2
Nuliparidade ou primeira gestação após 30 anos	1.7
Ausência de amamentação	1.2
Alta densidade mamária após menopausa	5.23
Biópsia mamária prévia com atipia ou câncer	4.0
Mutação em BRCA1	44-78% de chance até os 70 anos
Mutação em BRCA2	31-56% de chance até os 70 anos
Radioterapia em tórax antes dos 30 anos	3.0
Ganho de peso na pós-menopausa	1.2
Consumo de álcool	1.2
Tabagismo (paciente mutadas)	1.2
Uso de TRH após menopausa	1.2
Anticoncepcional hormonal em uso	1.24
ACH 1-4 anos depois da interrupção	1.16
ACH 5-9 anos depois da interrupção	1.07
1 parente de 1º grau com câncer de mama >50 anos ou câncer de ovário (qualquer idade)	1.8
1 parente de 1º grau com câncer de mama <50 anos ou câncer de ovário (qualquer idade)	3.3
2 parentes de 1º grau com câncer de mama <50 anos ou câncer de ovário (qualquer idade)	3.6
Câncer de mama bilateral	3.2
Câncer de mama masculino	3.6

**Fonte:** Assi HA, et al<sup>11</sup>.

A relação entre uso de anticoncepcionais hormonais (ACH) e o risco de desenvolver câncer de mama tem sido reportada na literatura. A maioria dos estudos que avaliaram esse risco foram feitos com os anticoncepcionais orais combinados. Estudos que avaliam tal associação apresentam resultados divergentes, desde nenhum risco até um risco de 20%. Isso é devido a dificuldades metodológicas, como a forma de seleção de casos e controles, a apuração do uso de anticoncepcional e principal-

mente devido à heterogeneidade das formulações disponíveis<sup>18</sup>.

Existem diversas formulações dos ACH, podendo incluir estrogênio e progesterona combinados ou progesterona isolada. Os ACH combinados são administrados por várias vias, sendo a mais frequente a via oral, responsável por dois terços dos casos. Há também outras formas de administração, como adesivo transdérmico, anel vaginal e injetáveis mensais. Os ACH que contém apenas progesterona são: as

pílulas de progesterona, injetáveis trimestrais, implantes subdérmicos<sup>19</sup>.

Os ACH são amplamente reconhecidos como sendo medicamentos de uso prolongado e um método reversível de controle de gravidez indesejada. Sabe-se ainda que a própria gravidez traga em si seus riscos inerentes. Nos Estados Unidos estima-se 3 mortes maternas para cada 10.000 nascimentos. Nos países em desenvolvimento, esse risco é aproximadamente 10 vezes maior, chegando a 30 mortes maternas para cada 10.000 nascimentos<sup>12</sup>. O uso dos contraceptivos modernos reduz em 44 mortes maternas em cada 100.000 usuárias deste método por ano<sup>20-21</sup>.

Os ACH orais foram introduzidos nos Estados Unidos em 1960 e representam o método anticoncepcional mais utilizado em todo o mundo, com uma estimativa de 100 milhões de usuárias. Em nosso país aproximadamente 27% das mulheres em idade fértil utilizam os combinados orais. A composição e os padrões de uso de contraceptivos orais evoluíram ao longo do tempo, incluindo a diminuição da dose de estrogênio, a adição de novas progesteronas sintéticas e a aprovação de contraceptivos orais de ciclo prolongado. O etinilestradiol (EE) é o estrogênio usado nas pílulas e os progestágenos utilizados mais comumente são: levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, drospirina, entre outros. Nenhum estudo conseguiu atribuir risco individual para cada tipo de progestágeno<sup>22-23</sup>.

Os ACH combinados podem ser classificados pela dose estrogênica e pelo tipo de progesterona, conforme a tabela 2<sup>24</sup>:

**Tabela 2:** Classificação dos anticoncepcionais orais hormonais

Dose do estrogênio (EE)	
Baixa dose	35,30,20,15 mcg
Alta dose	50 mcg
Tipo de progesterona	
1ª Geração	Levonorgestrel + EE de alta dose
2ª Geração	Levonorgestrel + EE de alta dose
3ª Geração	Desogestrel ou gestodeno

**Fonte:** Petitti DB<sup>24</sup>.

A ação dos esteróides sexuais endógenos sobre a mama normal é bem conhecida. Na fase folicular, em que o lobo mamário está sob ação do estradiol, a mama apresenta-se relativamente inativa. Na fase lútea, a ação sinérgica do estradiol e progesterona estimula a atividade proliferativa do lóbulo mamário, atingindo seu pico máximo. Esse comportamento cinético celular é inverso ao que ocorre no endométrio, cujo pico da atividade proliferativa se dá na fase folicular<sup>25</sup>.

Em usuárias de ACH, o estradiol e a progesterona endógenos encontram-se em baixos níveis devido à inibição do eixo hipotálamo-hipofisário. De fato, ao inibir a ovulação, os ACH deveriam diminuir a atividade proliferativa da mama. Entretanto, estudos recentes demonstram que o efeito é o inverso, isto é, os ACH estimulam a atividade mitótica do lóbulo mamário. Tal efeito paradoxal decorre do fato de os ACH conterem de tinilestradiol (que é 200 vezes mais potente do que o estradiol endógeno) e de um progestágeno. Assim o lóbulo mamário é exposto ao estímulo proliferativo destes hormônios durante todo o uso dos ACH<sup>26</sup>.

Dado que os métodos anticoncepcionais são amplamente utilizados no mundo e no Brasil, faz-se importante avaliar seus riscos e seus impactos na saúde pública. Diante disso, o objetivo do estudo é realizar uma revisão de literatura e avaliar a associação entre uso de contraceptivos hormonais e o risco de desenvolvimento de câncer de mama, tanto na população geral, quanto na população de alto risco.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura sobre o tema utilizando os seguintes descritores: “contraceptivos hormonais”, “câncer de mama” e “risco”. Os artigos foram coletados nas bases de dados PubMed e Medline, publicados no período de janeiro de 2013 à junho de 2018. Para a análise dos artigos encontrados neste período foram aplicados os critérios de inclusão e de exclusão mencionados a seguir:



### Critérios de inclusão

- Estudos que relacionam o uso de anticoncepcional hormonal (incluindo orais, injetáveis mensais, anel vaginal, implante subdérmico, adesivos) com desenvolvimento de câncer de mama;

- Estudos de coorte, casos-controle, revisões sistemáticas e metanálises que pesquisavam a associação do uso dos anticoncepcionais com câncer de mama nas mulheres no menacme;

- Estudos com pacientes de baixo risco e alto risco para câncer de mama.

### Critérios de não inclusão

Não foram incluídos os estudos relacionados ao uso de dispositivo intrauterino (DIU) de liberação de levonorgestrel. Além dos trabalhos que associavam o risco de câncer de mama com uso de terapia de reposição hormonal, estudos em animais e cartas ao editor.

Foram encontrados 77 artigos nas bases de dados pesquisadas com os descritores “contraceptivos hormonais”, “câncer de mama” e “riscos”. Destes, 44 não preenchiam os critérios de inclusão, restando 33 estudos publicados no período pesquisado.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma vez que o uso da contracepção hormonal tornou-se mundialmente popularizado, os pesquisadores têm avaliado seus riscos e benefícios. Preocupações são expressas sobre o potencial carcinogênico do método. A tabela 3 resume os principais estudos, suas características e a associação encontrada entre ACH e câncer de mama na população geral. A tabela 4 resume os principais estudos na população de alto risco.

**Tabela 3:** Estudos que associaram ACH com câncer de mama na população geral

Local	Ano	Tipo	População	n	RR (IC <sub>95%</sub> )
Dinamarca	2017	Coorte prospectivo	Menacme. Seguimento: 10.9 anos	1.8 milhões	1.24 (1,14-1,26)
Washington	2014	Caso controle	Menacme de baixo risco	1.102 casos/21.952 controles	1.3 (1,3-1,7)
Thailândia	2014	Transversal	Menacme de baixo risco	15.718	4.58 (2,16-9,7)
Reino Unido	2017	Coorte prospectivo	Baixo risco. Seguimento: 44 anos	46.022	1.04 (0,91-1,17)
Estados Unidos	2013	Metanálise	População geral	44 estudos	1.08 (1,1-1,17)
Inglaterra	2013	Retropectivo	População geral no menacme	17.032	1.0 (0,9-1,1)
Arábia Saudita	2013	Caso controle	População geral	192	0,27 (0,09-0,82)
Japão	2015	Caso controle	População geral	155 casos e 12.333 controles	0,51 (0,27-0,96)

**Tabela 4:** Estudos que associam ACH com câncer de mama na população com mutações genéticas

Local	Ano	Tipo	População	n	RR (IC <sub>95%</sub> )
Canadá	2013	Caso controle	Mutadas	8084	
			BRCA2		0.94 (0,72-1,24)
			BRCA I (Uso por 5 anos)		1.14 (1,1-1,35)
			BRCA I (Uso por + de 5 anos)		1.22 (1,04-1,49)
			BRCA I (Início do uso antes dos 20 anos)		1.45 (1,2-1,75)
Estados Unidos	2014	Metanálise	Mutadas	22 artigos (1990-2012)	
			BRCAI		1.19 (0,92-1,55)
			BRCA 2		1.36 (0,89-2,10)
Estados Unidos	2013	Metanálise	BRCA 1+2	3 estudos	1.21 (0,93-1,58)
			População com histórico familiar		1.40 (1,1-2,0)
Multicêntrico	2014	Caso controle	Mutadas	2492 casos e 2492 con- troles	1.18 (1,03-1,36)

### ACH e câncer de mama na população geral

Diversas publicações nos últimos anos têm mostrado o risco potencial de câncer de mama associado ao uso deste método anticoncepcional.

Estudo prospectivo realizado no Reino Unido, publicado em 2017, avaliou o impacto do uso a longo prazo dos ACH em relação à ocorrência de neoplasias. Foram recrutadas 23.000 mulheres que estavam usando ACH e 23.000 que não estavam fazendo uso, com tempo de seguimento de 44 anos. Os ACH foram associados a uma redução global de 4% do risco para todos os tipos de câncer. Os ACH se associaram a uma redução do câncer colorretal, com um risco relativo (RR) de 0.81 (intervalo de confiança a 95%- IC<sub>95%</sub>: 0.66 - 0.99), câncer de endométrio (RR 0.66, IC<sub>95%</sub>: 0.48 - 0.89), câncer de ovário (RR 0.67, IC<sub>95%</sub>: 0.50 - 0.89) e câncer do sistema linfático e hematopoiético (RR 0,74, IC<sub>95%</sub>: 0.58 - 0.94). Tal efeito protetor permaneceu após anos de parada do método, talvez por mais de 35 anos para câncer colorretal e ovariano<sup>27</sup>.

Em contrapartida, este estudo sugere um aumento na ocorrência de câncer de mama (RR 1.04, IC<sub>95%</sub>: 0,91-1,17); colo de útero (RR 1.31, IC<sub>95%</sub>: 0,84-2,04), porém, essa não estatisticamente significativa. Foi encontrado um risco atribuível para câncer de mama de 4.78 para cada 100.000 mulheres-ano entre as

usuárias de ACH. Neste estudo parece haver um decréscimo do risco após 5 anos de suspensão do uso do ACH<sup>27</sup>.

Um grande estudo de coorte prospectivo realizado na Dinamarca, publicado em 2017, seguiu 1.8 milhão de mulheres (entre 15 e 49 anos) por 10.9 anos. Foi encontrado um RR de 1.2 (IC<sub>95%</sub>: 1.14 - 1.26) para câncer de mama entre usuárias de ACH (uso atual ou uso nos últimos seis meses) quando comparadas àquelas que nunca usaram ACH. Tal estudo verificou ainda que o uso por menos de um ano não elevou o risco dessa neoplasia, com RR de 1.09 (IC<sub>95%</sub>: 0.96 - 1.23), enquanto que o uso entre cinco e dez anos apresentou RR de 1.24 (IC<sub>95%</sub>: 1.15 - 1.34) e o uso por mais de dez anos apresentou a maior associação com câncer de mama, com RR de 1,38 (IC<sub>95%</sub>: 1,26-1,51). Apesar da associação encontrada, a diferença absoluta no risco de câncer de mama entre os dois grupos (usuárias e não usuárias de ACH) é pequena, sendo 13 casos extras para cada 100.000 usuárias. O estudo sugere ainda que após dez anos de ter cessado o uso, o risco de câncer de mama é semelhante ao da população geral<sup>28</sup>.

Apesar de o estudo dinamarquês ser constituído por uma grande amostra e ter tido impacto mundial sobre o tema, o mesmo apresenta algumas limitações. Trata-se de estudo

em que os dados foram inseridos prospectivamente em um banco de dados daquele país, sendo que os pesquisadores não incluíram na análise outras variáveis que poderiam estar associadas ao câncer de mama, como consumo de álcool, sedentarismo, menarca ou tabagismo. A maioria dos casos de câncer de mama neste estudo foi diagnosticada após os 40 anos, o que pode esconder um viés observacional, uma vez que nesta idade está o pico de incidência da doença em sua história natural. Além disso, trata-se de estudo observacional e, por isso, não é capaz de estabelecer uma relação causal entre o uso de ACH e câncer de mama, apesar de sugerir uma associação entre o método e o risco de desenvolver a doença. Este estudo não avaliou a mortalidade por câncer de mama em usuárias de ACH e, portanto, não é possível inferir, a partir dos dados mostrados, que o aumento do risco tem o potencial de agravar o prognóstico do câncer de mama<sup>29</sup>.

O estudo dinamarquês evidenciou que o risco desaparece após dez anos de suspensão do ACH. Este achado pode demonstrar que o ACH não exerce influência em todas as etapas da carcinogênese do câncer de mama. Caso assim fosse, o risco permaneceria alto ao longo do tempo, mesmo após a descontinuação do método<sup>29</sup>. Um estudo caso-controle publicado em 2014, conduzido pela Universidade de Washington, analisou o risco de câncer com uso de ACH em 1.102 mulheres com diagnóstico de câncer de mama invasivo, comparando-as com 21.952 controles. Foi encontrada associação positiva entre uso de ACH e câncer de mama, com Odds Ratio (OR) 1.3; (IC<sub>95%</sub>: 1.3 -1.7)<sup>25</sup>.

Um estudo transversal realizado na Tailândia, publicado em 2014, analisou 15.718 mulheres quanto a fatores de risco para câncer de mama. A análise multivariada mostrou associação de risco com uso atual de ACH (OR 4.58, IC<sub>95%</sub>: 2.16 -9.70). O uso de ACH no passado não se associou com câncer de mama neste estudo (OR 1.17, IC<sub>95%</sub>: 0.76-1.80). Metanálise, realizada nos EUA e publicada em 2013, selecionou 44 estudos envolvendo mulheres no menacme tendo como

objetivo avaliar o risco de desenvolver câncer de mama em usuárias de ACH. Observou-se na população geral um RR 1.08 (IC<sub>95%</sub>: 1.1 - 1.17)<sup>30-31</sup>.

Em contrapartida, há na literatura trabalhos que sugerem não haver relação de risco aumentado de câncer de mama em usuárias de ACH.

Um estudo caso-controle conduzido na Arábia Saudita avaliou 192 mulheres quanto ao uso de ACH e risco de câncer de mama. Não foi encontrada associação entre uso de ACH e câncer de mama, com OR de 0.276 (IC<sub>95%</sub>: 0.092 - 0.829)<sup>12</sup>.

Outro estudo caso-controle, conduzido no Japão, publicado em 2015, analisou a associação entre uso de ACH e câncer de mama. A amostra foi composta de 155 mulheres com câncer de mama e 12.333 controles. A idade avançada foi associada a um risco elevado de câncer ( $p < 0.01$ ), enquanto mulheres em uso de ACH (28.8% da amostra) não apresentaram maior associação com câncer quando comparadas àquelas que nunca usaram, incluindo pacientes com parentes de primeiro grau com histórico da doença (OR 0.51, IC<sub>95%</sub>: 0.27 - 0.96)<sup>32</sup>.

Um estudo retrospectivo publicado na Inglaterra em 2013, com 17.032 pacientes em idade reprodutiva em uso de ACH, também não encontraram associação positiva entre ACH e câncer de mama, com um RR de 1.0 (IC<sub>95%</sub>: 0.9 - 1.1)<sup>33</sup>.

Deve-se levar em consideração que os ACH são usados mais frequentemente em mulheres mais jovens e que a neoplasia de mama ocorre mais comumente nas de idade mais avançada. Talvez este fato possa explicar a dificuldade de alguns estudos em estabelecer uma associação positiva entre o uso dos ACH e o câncer de mama.

Além disso, o risco associado à neoplasia está relacionado ao uso recente ou atual, desaparecendo após cinco a dez anos de descontinuação do método. Esse risco aumenta de acordo com a duração do uso regular, especialmente depois de 10 anos de uso<sup>29,34</sup>.

Diante desses diversos estudos que não conseguiram mostrar associação entre uso de ACH e câncer de mama, há que se lembrar que a doença é multifatorial. Sendo assim, a soma de riscos é mais importante do que o risco conferido por qualquer fator individual. A maioria dos estudos não leva em conta as diversas outras variáveis envolvidas com o desenvolvimento do mal, deixando, assim, uma lacuna sobre o risco individual que se poderia atribuir aos ACH em relação a ele <sup>30</sup>.

Há várias décadas tem-se discutido a associação entre ACH e câncer de mama. Ao longo do tempo, as formulações dos ACH têm mudado e as diferentes formulações podem apresentar diferentes impactos quanto ao risco de neoplasia. Observou-se que o risco de desenvolver o câncer era maior para formulações mais antigas quando comparadas com as preparações mais recentes: RR: 1,47 (IC<sub>95%</sub>: 1,06-2,04) versus RR: 1,17 (IC<sub>95%</sub>: 0,74 - 1,86), respectivamente. Estes resultados são consistentes com as doses substancialmente mais baixas de estradiol nas novas formulações dos ACH utilizadas atualmente <sup>35</sup>.

Não se conseguiu até o momento encontrar associação entre uso de ACH e mortalidade por câncer de mama. Uma metanálise realizada na China em 2014 selecionou sete coortes, envolvendo 198.771 mulheres e 40.958 mortes por câncer de mama. Tinha como objetivo quantificar as associações entre o uso de ACH e mortalidade devido ao câncer de mama. Não houve evidência de uma associação significativa entre essas variáveis (RR: 1,00- IC<sub>95%</sub>: 0,95-1,06). Além disso, nem a duração do uso do ACH e nem o tempo desde o último uso foram associados a esse risco <sup>28,36</sup>.

Os ACH aumentam 13 casos extras de câncer de mama para cada 100.000 usuárias do método. Por outro lado, os ACH conseguem evitar 44 mortes maternas em cada 100.000 usuárias. Tais dados mostram que o benefício do uso dos ACH supera em três vezes o risco de câncer de mama em números absolutos, o que justifica não contra indicar este método na população geral.

## ACH e câncer de mama na população de alto risco

As mulheres têm no geral 12% de risco de desenvolver câncer de mama em algum momento da vida. Dentre todos os casos de câncer de mama, apenas 5 a 10% são atribuíveis à predisposição genética e 10 a 15% possuem história familiar positiva <sup>37</sup>.

Pessoas que carregam mutação em um dos genes envolvidos com o câncer de mama têm significativamente um alto risco de desenvolver a doença ao longo de sua vida quando comparado com a população geral <sup>37</sup>.

As mulheres identificadas como de alto risco para o desenvolvimento de câncer de mama apresentam um risco vitalício  $\geq 20\%$  e um risco relativo (RR)  $> 2,5$ ; as mulheres com risco moderado têm risco vitalício entre 15 e 20% e RR entre 1,6 e 2,5. Porém, estes valores para a definição de risco ainda não são unânimes, embora sejam os mais aceitos na literatura atualmente. Os indivíduos identificados como de alto risco, geralmente, são caracterizados por apresentarem uma neoplasia de instalação precoce e de maior agressividade <sup>38</sup>.

Em relação às pacientes de alto risco, um estudo caso-controle, multicêntrico, conduzido no Canadá, que incluiu 72 centros em 13 países, analisou o risco de câncer de mama em pacientes mutadas (BRCA1 e BRCA2) usuárias de ACH. Foram incluídas 8.084 mulheres no menacme. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa nas pacientes BRCA2 mutadas (OR 0.94, IC<sub>95%</sub>: 0.72-1.24). Nas pacientes com BRCA1 mutadas observou-se OR 1.14 (IC<sub>95%</sub>: 1.1 – 1.35) para pacientes que usaram ACH por até cinco anos. O OR foi de 1.22 (IC<sub>95%</sub>: 1.04 – 1.49) para aquelas que usaram ACH por mais de cinco anos. Nas pacientes que iniciaram o uso antes dos 20 anos, foi observado OR de 1.45 (IC<sub>95%</sub>: 1.2 – 1.75). Além disso, foi mostrado também um incremento de 11 % no risco de câncer para cada ano adicional de uso do método, quando iniciado antes dos 20 anos (OR 1.11, IC<sub>95%</sub>: 1.03–1.20). O efeito observado



dos ACH sobre a chance de desenvolvimento de câncer de mama em pacientes BRCA1 mutadas foi limitado àquelas pacientes cujo diagnóstico foi antes dos 40 anos (OR 1,40, IC<sub>95%</sub>: 1,14-1,70). Não foi observada associação com aumento do risco de câncer em pacientes mutadas com mais de 40 anos (OR 0,97, IC<sub>95%</sub>: 0,79 - 1,20)<sup>39</sup>.

Uma revisão sistemática com metanálise, publicada em 2014, analisou a associação entre o uso de ACH e câncer de mama em pacientes com mutação BRCA1/2 ou história familiar de câncer de mama ou ovário. O risco foi maior nas portadoras de mutação BRCA2 com OR 1,36 (IC<sub>95%</sub> 0,89 - 2,10) em comparação com portadores de mutação BRCA1 com OR 1,19 (IC<sub>95%</sub>: 0,92-1,55). Analisando o grupo com mutações BRCA1/2 combinados, observou-se que os ACH associaram-se, mas sem significância estatística, a um aumento do número de casos de câncer de mama (OR 1,21, IC<sub>95%</sub>: 0,93-1,58). A história familiar não pode ser computada na metanálise devido à heterogeneidade dos estudos e suas diferentes definições de "história familiar"<sup>40</sup>.

Metanálise, realizada nos EUA e publicada em 2013, selecionou três estudos e tinha como objetivo verificar a associação entre o uso de ACH e câncer de mama em mulheres com histórico familiar da doença. Nessas pacientes com histórico familiar de câncer de mama encontraram-se RR de 1,4 (IC<sub>95%</sub>: 1,1 - 2,0). Esse efeito foi maior entre irmãs e filhas, com RR 3,3 (IC<sub>95%</sub>: 1,6 - 6,7), mas não entre netas e sobrinhas (RR 3,3, IC<sub>95%</sub>: 0,8 - 2,0)<sup>31</sup>.

Uma publicação recente do Grupo de Estudo Clínico de Câncer de Mama Hereditário estudou aproximadamente 5.000 portadores de mutação BRCA1 e pesquisou a associação entre uso de ACH e câncer de mama em pacientes de alto risco e evidenciou uma associação estatisticamente significativa (OR= 1,18, IC<sub>95%</sub>: 1,03 -1,36)<sup>39</sup>.

Por outro lado, um estudo retrospectivo de coorte não encontrou relação do uso de ACH e risco aumentado de câncer de mama nestas

pacientes com mutação BRCA1/2. O efeito dos anticoncepcionais no risco de câncer de mama é de particular relevância para mulheres com mutações deletérias conhecidas em BRCA1 ou BRCA2 devido à penetrância muito alta desses genes. Na população geral, estima-se que as mutações do BRCA ocorram em 1 para cada 500 pessoas. O risco cumulativo de câncer de mama aos 70 anos é de aproximadamente 65% para portadores de mutação BRCA1 e 47% para portadoras de mutação BRCA2. Essas mulheres mutadas são diagnosticadas em uma idade mais jovem, com aproximadamente 50% dos casos ocorrendo antes dos 40 anos. É imperioso que haja ensaios controlados e randomizados que forneçam evidências mais fortes para definir diretrizes de uso do ACH nessas mulheres. Até o momento, não há na literatura contra indicação absoluta ao uso dos ACH em mulheres de alto risco. Porém, frente a estudos que evidenciaram aumento do risco relativo de até 40% nesta população, convém indicar métodos não hormonais de contracepção<sup>31,41-43</sup>.

## CONCLUSÃO

A associação entre o uso de ACH e câncer de mama tem sido discutida há vários anos com resultados nem sempre claros e conclusivos. Os benefícios da anticoncepção hormonal, como boa eficácia contraceptiva, redução do risco de câncer ovariano, colorretal e endometrial devem ser pesados em relação ao pequeno aumento da frequência de câncer de mama em números absolutos.

Necessário se faz que os médicos conscientizem as pacientes sobre as vantagens e os riscos da contracepção hormonal, levando em consideração as necessidades médicas de cada mulher e seus fatores de risco que porventura possam potencializar o risco de câncer de mama. Enquanto se espera por grandes estudos que possam trazer mais respostas sobre o tema, deve-se considerar a tomada de decisão individualizada e sempre com o envolvimento ativo da mulher.



## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA / MS; 2018.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(2): 87-108.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estatísticas para câncer de mama 2018 [Internet]. 2018 [citado 2019 Abr 23]. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estatisticas-para-cancer-de-%20mama/6562/34/>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Tipos de câncer, câncer de mama [Internet]. 2018 [citado 2019 Abr 23]. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer\\_mama+](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama+.). 2018.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Atlas da mortalidade [Internet]. [citado 2019 Abr 23]. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_controle\\_cancer\\_mama/conceito\\_magnitude](http://www2.inca.gov.br/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/conceito_magnitude).
6. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19(8): 1893-907.
7. Helvie MA, Chang JT, Hendrick RE, Banerjee M. Reduction in late-stage breast cancer incidence in the mammography era: implications for over diagnosis of invasive cancer. *Cancer*. 2014; 120(17): 2649-56.
8. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Van de Rijn M, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Womens Health*. 2014; 14: 102.
9. Johns PC, Yaffe MJ. X-ray characterization of normal and neoplastic breast tissues. *Phys Med Biol*. 1997; 32(6): 675-95.
10. Cauchi JP, Camilleri L, Scerri C. Environmental and lifestyle risk factors of breast cancer in Malta-a retrospective case-control study. *EPMA J*. 2016; 7(1): 20.
11. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis*. 2013; 5 Suppl 1:S2-8.
12. Karim SM, Baeshen W, Neamatullah SN, Bin B. Oral Contraceptives, abortion and breast cancer risk: a case control study in Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(9): 3957-60.
13. Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, Cummings S, Cuzick J, Dowsett M, et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer*. 2007; 14 (2): 169-87.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology [Internet]. 2016 [citado 2019 Abr 23]. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf).
15. Van den Brandt PA. A possible dual effect of cigarette smoking on the risk of postmenopausal breast cancer. *Eur J Epidemiol*. 2017; 32(8): 683-90.
16. Novita G, Lima LN, Millen EC. Identificação da mulher de alto risco. In: Frasson A, Novita G, Millen EC, (Ed's). Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 158.
17. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997; 350(9084): 1047-59.
18. Van Hoften C, Burger H, Peeters PH, Grobbee DE, Van Noord PA, Leufkens HG. Long-term oral contraceptive use increases breast cancer risk in women over 55 years of age: the DOM cohort. *Int J Cancer*. 2000; 87 (4): 591-4.
19. Finotti M. Manual de anticoncepção. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2015.
20. Cleland J, Conde-Agudelo A, Peterson H, Ross J, Tsui A. Contraception and health. *Lancet*. 2012; 380(9837): 149-56

21. Peachman RR. Weighing the Risks and Benefits of Hormonal Contraception. *JAMA*. 2018; 319(11): 1083-84.
22. Brasil. Sociedade Civil Bem Estar Familiar no Brasil – BEMFAM. Programa de Pesquisas de Demografia e Saúde (DHS) Macro Internacional Inc. Brasil pesquisa nacional sobre demografia e saúde 1996. Rio de Janeiro: BENFAM/DHS; 1997.
23. Beaber EF, Buist DS, Barlow WE, Malone KE, Reed SD, Li CI. Recent oral contraceptive use by formulation and breast risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Res*. 2014; 74 (15): 4078-89.
24. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med*. 2003; 349(15): 1443-50.
25. Longacre TA, Bartow SA. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Surg Pathol*. 1986; 10(6): 382-93.
26. Garcia y Narvaiza D, Navarrete MA, Falzoni R, Maier CM, Nazário AC. Effect of combined oral contraceptives on breast epithelial proliferation in young women. *Breast J*. 2008; 14(5): 450-5.
27. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216 (6): 580.e1-580.e9.
28. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard O. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2228-39.
29. Borges JB, Torresan RZ. Breast cancer and hormonal contraception: should we rethink our concepts? *Rev Assoc Med Bras*. 2018; 64(3): 201-203.
30. Anothaisintawee T, Teerawattananon Y, Wiratkapun C, Srinakarin J, Woodtichartpreecha P, Hirunpat S, et al. Development and validation of a breast cancer risk prediction model for thai women: a cross-sectional study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(16): 6811-7.
31. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, Coeytaux RR, Urrutia RP, Lowery WJ, et al. Oral Contraceptive Use for the Primary Prevention of Ovarian Cancer: Evidence Report/Technology Assessment No. 212. Contract No. 290-2007-10066-I. AHRQ Publication No. 13-E002-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.
32. Ichida M, Kataoka A, Tsushima R; Taguchi T. No increase in breast cancer risk in japanese women taking oral contraceptives: a case-control study investigating reproductive, menstrual and familial risk factors for breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(9): 3685-90
33. Haimov-Kochman R, Amsalem H, Adoni A, Lavy Y, Spitz IM. Management of a perforated levonorgestrel-medicated intrauterine device — a pharmacokinetic study: case report. *Hum Reprod*. 2003; 18(6): 1231-33.
34. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*. 2001; 2(3): 133-40.
35. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf*. 2014; 5(5): 201-213.
36. Zhong GC, Cheng JH, Xu XL, Wang K. Meta-analysis of oral contraceptive use and risks of all-cause and cause-specific death. *Int J Gynecol Obstet*. 2015; 131 (3): 228-33.
37. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Henry L, Ryerson AB, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by age/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(6): djv048.
38. Facina G, Neto JT, Martin DR, Brandão RG, Freitas MB. Alto risco para câncer de mama. In: Nazario AC, Elias S, Facina G, Araujo Neto JT, (Ed's). *Mastologia condutas atuais*. São Paulo: Manole; 2016. p.157-177.
39. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng CF, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer

in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 143(3): 579-86.

40. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013; 31(33): 4188-98.

41. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international *BRCA1/2* carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON,

and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25(25): 3831-6.

42. Millen EC, Morosini FB, Bocanegra RD. Identificação de pacientes de alto risco em mastologia: do diagnostico ao tratamento. São Paulo: Sociedade Brasileira de Mastologia; 2017.

43. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 72(5): 1117-30.

Cláudio Eulálio Portela de Melo<sup>1</sup>, Bruno Magalhães Avelar<sup>1</sup>, José Antônio Cezaretti<sup>1</sup>, An Wan Ching<sup>1</sup>, Leão Fawichow<sup>1</sup>, Artur Holanda Paes Pinto<sup>1</sup>, Diego Barão da Silva<sup>1</sup>, Davi Pessoa da Silva<sup>1</sup>

## Pectus excavatum e assimetria mamária

### *Pectus excavatum and breast asymmetry*

#### Relato de Caso

#### RESUMO

1. Serviço de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

*Pectus excavatum* é uma deformidade da parede torácica que traz transtornos de ordem estética, funcional e psicológica para os indivíduos acometidos. Pode ocorrer em ambos os sexos. Nas pacientes do sexo feminino, a presença do tecido mamário ressalta essa deformidade. Há diversas opções para o tratamento desta afecção, desde métodos mais agressivos a outros minimamente invasivos. Este é um relato de caso de simetrização mamária com uso de implantes de silicone em uma paciente com *pectus excavatum* e revisão bibliográfica das modalidades terapêuticas.

**Descritores:** Pectus excavatum; Assimetria mamária; Toracoplastia; Implantes

#### ABSTRACT

Pectus excavatum is a deformity of the thoracic wall that causes disorders of aesthetic, functional and psychological order for the affected individuals. It affects both genders. In females, the presence of breast parenchyma highlights this deformity. There are several options for the treatment of this pathology since more aggressive to minimally invasive methods. We report a case of breast symmetry using silicone implants in a patient with pectus excavatum and a literature review of the therapeutic modalities.

**Keywords:** Pectus excavatum; Breast asymmetry; Thoracoplasty; Implants

Data de submissão: 17/02/2017

Data de aceite: 13/05/2019

#### Correspondência:

Cláudio Eulálio Portela de Melo

Serviço de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Rua Pedro de Toledo, 1800, 2º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: claudioeulalio@yahoo.com.br

#### Trabalho realizado:

Serviço de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

*Pectus excavatum* é uma deformidade caracterizada por uma depressão na parede torácica envolvendo o esterno e as cartilagens costais inferiores. É a mais comum malformação torácica congênita com incidência estimada em 1:300 - 1.000. Há predominância do sexo masculino para o feminino na razão de 5:1. É classificada de forma subjetiva em graus leve, moderado e grave<sup>1,2</sup>.

A indicação cirúrgica é de ordem estética na maioria das vezes e para prevenção e tratamento de problemas psicológicos e posturais. Raramente ocorre comprometimento das funções cardíaca e pulmonar. Pode ser tratado através de diversas técnicas cirúrgicas invasivas como os conhecidos procedimentos de Ravitch e Nuss. Entretanto, técnicas menos mórbidas e agressivas como uso de implantes e enxertia de gordura podem solucionar queixas estéticas ou psicológicas em pacientes com deformidades leves e moderadas<sup>3,4,5</sup>.

## OBJETIVO

Relatar caso de simetrização mamária em paciente com diagnóstico prévio de *pectus excavatum* e realizar revisão da literatura sobre as possibilidades terapêuticas.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 19 anos, com queixas de mamas pequenas e assimetria no tórax. Ao exame, *pectus excavatum* moderado, assimetria de parênquima mamário maior à esquerda e medialização de aréola direita. Negava-se a ser submetida a qualquer procedimento invasivo para correção de assimetria em parede torácica. Apresenta, ainda, diversos nevus envoltos por halo hipocrômico em tronco. (Figuras 1 e 2)



Figura 1: Pré-operatório: visão frontal

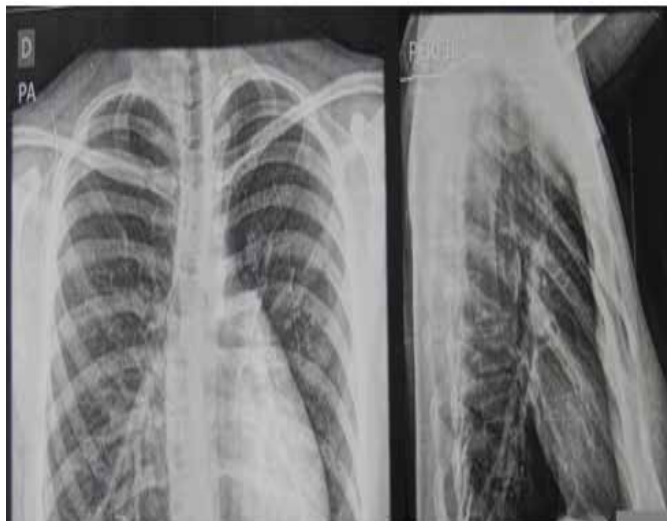


Figura 2: Pré-operatório: visão oblíqua

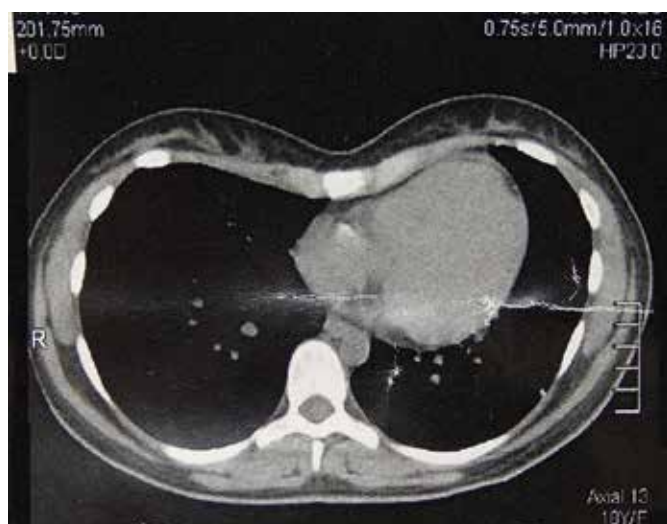
Assintomática, foi submetida a ecocardiograma, radiografia de tórax (Figura 3), tomografia computadorizada de tórax (Figura 4) e exames pré-operatórios que não evidencia-



ram comprometimento da função cardíaca ou pulmonar. Ultrassonografia das mamas com padrão fibroglandular de aspecto heterogêneo habitual; BIRADS – Categoria 1.



**Figura 3:** Radiografia pré-operatória em PA e perfil



**Figura 4:** Tomografia computadorizada pré-operatória em corte axial: alteração da morfologia do arcabouço torácico/osso esterno, configurando o aspecto de “*pectus excavatum*”. (Índice de Haller: 3,6)

O índice de Haller consiste em uma medida objetiva padrão para determinar o grau de deformidade. É obtido a partir da relação dos diâmetros horizontal e vertical do tórax à tomografia computadorizada. O valor acima de 3,25 é usado como indicativo de tratamento cirúrgico.

O índice de Haller calculado para a paciente deste relato foi de 3,6, indicativo de tratamento cirúrgico. A paciente se recusava a realizar qualquer procedimento invasivo para correção da assimetria torácica<sup>6</sup>.

Foi realizada mamoplastia de aumento bilateral com próteses de silicone, texturizadas, redondas, de perfil alto, em plano submuscular com volumes de 225 ml à esquerda e 275 ml à direita. (Figura 5)



**Figura 5:** Intra-operatório: visão em decúbito dorsal após colocação dos implantes

No pós-operatório a paciente mostrou-se satisfeita com o resultado estético obtido. Refere grau de satisfação 10 em uma escala analógica de 0-10 pontos. Equipe médica satisfeita com o resultado obtido. (Figuras 6 e 7)



**Figura 6:** Pós-operatório (2 semanas): visão frontal



Figura 7: Pós-operatório (2 semanas): visão oblíqua

## DISCUSSÃO

Diversas técnicas já foram descritas para correção de *pectus excavatum*, desde procedimentos extensos e invasivos, com fraturas e remodelamento osteo-cartilaginosos, até procedimentos menos complexos, não obstante, efetivos, seguros e reproduzíveis com bons resultados estéticos. Dentre estas modalidades, pode-se citar<sup>7</sup>:

1. Reconstrução invasiva, descrita por Ravitch em 1949, cujos princípios são: ressecção das cartilagens envolvidas no defeito, separação dos feixes musculares intercostais e pericondrais do esterno, osteotomia esternal transversa posterior, estabilização do esterno com a sobreposição de condrotomias oblíquas e separação do xifóide do esterno. Apresenta elevadas taxas de complicações, potencialmente graves, tais como hemopneumotórax, lesão cardíaca, pulmonar ou de grandes vasos. Indicada em pacientes mais velhos pela maior rigidez adquirida da parede torácica que apresentam deformidade acentuada<sup>1,3</sup>.

2. Reconstrução minimamente invasiva, introduzida e popularizada por Nuss, é considerada o procedimento padrão em crianças e adolescentes tendo por base as características de maleabilidade e remodelação das estru-

ras do tórax em desenvolvimento nessa faixa etária. Utiliza-se uma placa arqueada que é introduzida na face lateral de um hemitórax e tracionada através do mediastino anterior por pinça introduzida no outro hemitórax. A placa então é rodada e fixada às costelas. A placa permanece por 3 anos. Atualmente, tem sido realizada assistida por vídeo endoscopia.<sup>1,4</sup>

3. Implantes de silicone pré-moldados: podem ser desenvolvidos moldes personalizados a partir de impressões do defeito com alginato e cera ou tomografia computadorizada 3D. As incisões podem ser localizadas no sulco mamário, linha mediana ou mesmo periumbilicais. Cuidados como dissecação precisa da loja, utilização de implantes texturizados e com orifícios para melhor integração, fixação por pontos de ancoragem e drenagem proporcionam menores índices de complicações tais como acúmulo seroso, infecção, mau posicionamento e extrusão do implante<sup>2,8</sup>.

4. Lipoenxertia: baixo índice de complicações e custo, simples execução e com benefício adicional no contorno corporal. Indicada para deformidades discretas em pacientes com áreas doadoras disponíveis. Apresenta como desvantagens a absorção variável da gordura enxertada e frequente necessidade de múltiplas intervenções para um resultado aceitável<sup>9</sup>.

5. Correção da assimetria mamária: técnicas como mamoplastia redutora, mastopexia, mamoplastia de aumento unilateral ou bilateral com volumes e/ou projeções diferentes e transposição dos complexos areolo-papilar podem ser utilizadas, porém, de forma isolada frequentemente levam a resultados parcialmente satisfatórios por limitarem-se ao tecido mamário sem alteração da anatomia do tórax<sup>10</sup>.

6. Outras opções: Injeção de ácido hialurônico (Macrolane®), dispositivos a vácuo, uso de retalhos locorregionais e microcirúrgicos<sup>5</sup>.

## CONCLUSÃO

Diversas modalidades terapêuticas estão disponíveis para o tratamento de *pectus excavatum*. Estas vão desde procedimentos complexos e mórbidos até soluções mais simples e seguras em casos leves e moderadas. Relata-se

o caso de uma paciente com assimetria mamária e *pectus excavatum* a fim de demonstrar que esta condição pode ser tratada de forma esteticamente satisfatória com o uso isolado de implantes mamários em casos selecionados.

## REFERÊNCIAS

1. Coelho MS, Stori Jr WS, Pizarro LD, Zanin AS, Gonçalves JL, Bergonse Neto N. Pectus excavatum pectus carinatum: tratamento cirúrgico. Rev Col Bras Cir. 2003; 30(4): 249-61.
2. Chavoin JP, Grolleau JL, Moreno B, Brunello J, Andre A, Dahan M, et al. Correction of Pectus Excavatum by Custom-Made Silicone Implants: Contribution of Computer-Aided Design Reconstruction. A 20-Year Experience and 401 Cases. Plast Reconstr Surg. 2016; 137(5): 860e-71e.
3. Ravitch MM. The Operative Treatment of Pectus Excavatum. Ann Surg. 1949; 129(4): 429-44.
4. Nuss D, Kelly RE Jr, Croitoru DP, Katz ME. A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. J Pediatr Surg. 1998; 33(4): 545-52.
5. Quoc CH, Chaput B, Garrido I, André A, Grolleau JL, Chavoin JP, et al. Correction des asymétries mammaires associées au pectus excavatum primaire. Ann Chir Plast Esthét. 2013; 58(1): 54-59.
6. St Peter SD, Juang D, Garey CL, Laituri CA, Ostlie DJ, Sharp RJ, Snyder CL. A novel measure for pectus excavatum: the correction index. J Pediatr Surg. 2011; 46(12): 2270-3.
7. Del Frari B, Schwabegger AH. Clinical results and patient satisfaction after pectus excavatum repair using the MIRPE and MOVARPE technique in adults: 10-year experience. Plast Reconstr Surg. 2013; 132(6): 1591-602.
8. Saour S, Shaaban H, McPhail J, McArthur P. Customised silicone prostheses for the reconstruction of chest wall defects: technique of manufacture and final outcome. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2008; 61(10): 1205-9.
9. Pereira LH, Sterodimas A. Free fat transplantation for the aesthetic correction of mild pectus excavatum. Aesthetic Plast Surg. 2008; 32: 393-6.
10. Ma IT, Rebecca AM, Notrica DM, McMahon LE, Jaroszewski DE. Pectus excavatum in adult women: repair and the impact of prior or concurrent breast augmentation. Plast Reconstr Surg. 2015; 135(2): 303e-12e.

Alexandre Simões Neri Leal<sup>1</sup>, Mauricio da Silva Lorena de Oliveira<sup>1</sup>

## Reconstrução de parede torácica com retalho dérmico em dobradiça e retalho miocutâneo de avanço

*Reconstruction of the thoracic wall with dermal patch in advancement and myocutaneous advancement patch*

### Relato de Caso

1. Serviço de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

### RESUMO

Abordagens torácicas amplas para o tratamento de formas graves de doenças pulmonares infecciosas tornaram-se cada vez mais raras, principalmente em virtude do desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas. No entanto, ainda nos dias de hoje são empregadas em situações pontuais, como terapias de exceção, o que resulta frequentemente em deformidades adquiridas relevantes. O artigo descreve uma técnica de reconstrução de parede torácica posterior com retalho dérmico em dobradiça e avanço de músculo grande dorsal, através do relato de um caso clínico operado no serviço de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, em 2018. Apesar da relativa raridade atual desta condição, a técnica aqui apresentada pode ser empregada com sucesso e segurança em defeitos que necessitem de volumização para sua correção.

**Descritores:** Pneumopatias; Deformidades adquiridas; Parede torácica/cirurgia; Parede torácica/reconstrução

### ABSTRACT

Extensive thoracic procedures for treatment of severe cases of infectious pulmonary diseases have become increasingly rare, mainly due to the continuous evolution of antimicrobial drugs. In spite of these advances, such techniques still find their uses in some situations, as an exception therapy. This article describes a posterior thoracic wall reconstruction with hinge dermal flap and latissimus dorsi muscular flap advance, through the report of a case operated at the service of the Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brazil, in 2018. Despite the relative rarity of the base condition, the above mentioned technique has been successfully used to cover defects that need volume correction.

**Keywords:** Lung diseases; Deformities acquired; Thoracic wall/surgery; Thoracic wall/reconstruction

Data de submissão: 24/01/2019

Data de aceite: 03/10/2019

### Correspondência:

Alexandre Simões Neri Leal

Serviço de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Rua Pedro de Toledo, 1800, 2º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: alexandresnl@gmail.com

### Trabalho realizado:

Serviço de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.



## INTRODUÇÃO

Abordagens torácicas amplas para o tratamento de doenças pulmonares infecciosas, como tuberculose ou empiema grave, tem se tornado ao longo do último século cada vez mais raro, tendo sido praticamente abandonadas nos últimos 30 anos. O motivo para esta mudança de conduta foi o desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas, o que reduziu drasticamente a incidência de formas graves dessas afecções<sup>1</sup>. No entanto, ainda nos dias de hoje técnicas como pleurostomia a céu aberto e toracoplastia ainda são empregadas em situações pontuais, como terapias de exceção. Esses procedimentos em geral modificam a arquitetura da parede torácica, resultando frequentemente em deformidades relevantes, que afetam a qualidade de vida dos pacientes<sup>2</sup>. Neste artigo, apresentamos uma alternativa simples e elegante para a correção de pequenos defeitos torácicos com perda de substância<sup>1-3</sup>.

## OBJETIVO

Relatar caso de reconstrução de parede torácica posterior com retalho dérmico em dobradiça e avanço de músculo grande dorsal, após sequela cicatricial de pleurostomia, realizado no serviço de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira, HSPE-FMO, São Paulo, Brasil, em 2018.

## RELATO DE CASO

Paciente feminina, 44 anos, sem comorbidades, queixando-se de retração cicatricial e aspecto inestético da mesma em tórax posterior à direita, sequela de decorticação pulmonar com retirada de 2 arcos costais e pleurostomia prévias (história de pneumonia complicada há 16 anos). (Figura 1)

A paciente negava prejuízos funcionais respiratórios, dor local, história de tabagismo ou qualquer dificuldade motora. Ao exame, apresentava movimentação paradoxal do ar-

cabouço torácico no local afetado, à ventilação. Realizou exames de função pulmonar e passou por avaliação pré-operatória com pneumologista, que confirmou a inexistência de doenças respiratórias. Imagens de tomografia computadorizada evidenciavam falha de preenchimento adiposo e muscular em região de parede torácica posterior. O defeito estava em íntimo contato com a pleura parietal em sua porção mais profunda. O músculo grande dorsal direito encontrava-se bipartido em sua margem superior, em decorrência do defeito adquirido. Para a reconstrução de parede torácica, foi optado pela utilização de um retalho dérmico "em dobradiça" para preenchimento profundo, complementado por retalho miocutâneo de avanço bilateral de grande dorsal para cobertura do defeito. A cirurgia foi realizada em 09/04/2018 em centro cirúrgico, sob anestesia geral.

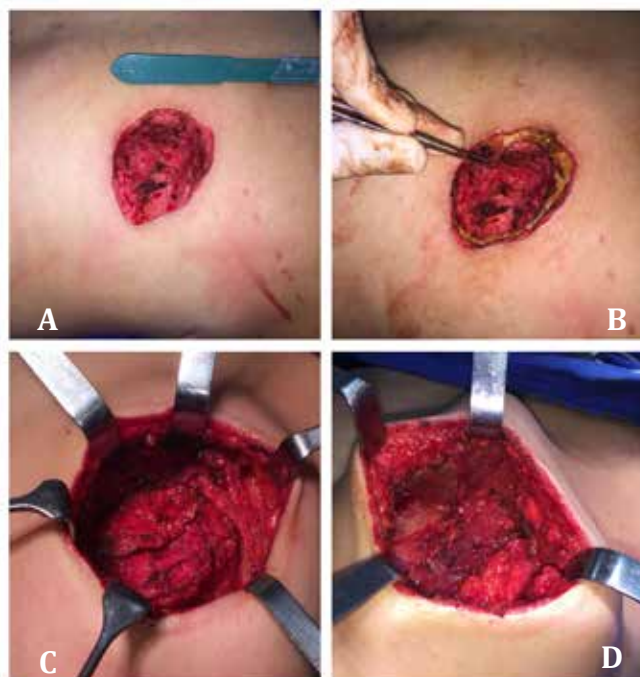


**Figura 1:** Imagem pré-operatória do defeito em tórax dorsal por sequela de pleurostomia após pneumonia complicada

Inicialmente, todo o tecido cicatricial foi delimitado no pré-operatório, perfazendo uma área de 7 x 6 cm. Todo o tecido cicatricial foi desepidermizado, sendo preservada a maior quantidade de derme possível. Em seguida, a derme exposta foi cuidadosamente dissecada em seu plano subcutâneo em direção centrípeta, sendo preservado pedículo central de aproximada-



mente 3 cm de base. O retalho dérmico resultante foi então dobrado sobre sua porção central fixa, e fixado com pontos de Nylon 4-0. Na sequência, o músculo grande dorsal foi identificado, liberado em plano subfascial bilateralmente e suas porções medial e lateral reaproximadas sobre o retalho dérmico, fixadas com Vicryl 3-0. Após fechamento do plano muscular, a parede torácica na região abordada já não apresentava movimentação paradoxal à respiração. Foi instalado dreno de sucção no plano subcutâneo, e a pele foi então fechada por aproximação simples dos seus bordos, em duas camadas, resultando em cicatriz linear de 12 cm. Não houve durante o procedimento invasão à cavidade torácica. (Figura 2)



**Figura 2:** Etapas da cirurgia. **A:** Desepidermização do defeito; **B:** Confecção de retalho dérmico; **C:** Retalho dérmico posicionado e dobrado sobre si mesmo; **D:** Retalho muscular de grande dorsal recobrindo retalho dérmico em dobradiça

## RESULTADOS

A paciente evoluiu bem no pós-operatório imediato e recebeu alta no dia seguinte ao procedimento. Em retornos ambulatoriais subse-

quentes não referiu prejuízo respiratório ou limitação motora, bem como negou alterações locais como acúmulo de serosidade, hematoma ou infecção de ferida operatória. O dreno foi retirado no sétimo dia pós-operatório, com débito desprezível. Não houve qualquer tipo de complicação relatada pela paciente no pós-operatório recente ou tardio, e a mesma mostrou-se muito satisfeita com o resultado estético da cirurgia. (Figura 3)



**Figura 3:** Paciente após 4 meses da cirurgia

## DISCUSSÃO

Os defeitos na parede torácica podem advir de defeitos congênitos, ressecções oncológicas ou como sequelas pós-traumáticas. Existe na literatura vasta documentação de procedimentos para reconstrução após grandes ressecções tumorais, como os de osso e cartilagem, câncer de pulmão avançado, câncer de mama invasivo e sarcomas de tecido mole<sup>4</sup>, porém há quantidade muito menor de trabalhos sobre reparo de sequelas de abordagens cirúrgicas na cavidade torácica. Essa discrepância pode ser reflexo da relativa infreqüência com que procedimentos como pleurostomia a céu aberto são realizados atualmente, dado o avanço na terapia das doenças infecciosas do pulmão<sup>1-2</sup>. Ainda assim,

esse tipo de procedimento pode levar a deformidades torácicas relevantes, que podem afetar a qualidade de vida não apenas no seu aspecto estético, mas por propiciar complicações como fístulas aerocutâneas e aerodigestivas<sup>5</sup>.

A abordagem de defeitos torácicos resultantes ainda continua sendo um desafio para cirurgiões, e a tendência atual é uma preocupação maior com técnicas menos invasivas (como decorticação toracoscópica) e com o aspecto estético final do procedimento. O retalho aqui apresentado possibilita adequada volumização da área sequelar, bem como proteção da região abordada ao sobrepor uma camada muscular ao defeito, reforçando a parede torácica em seu ponto de fragilidade. Potenciais complicações deste procedimento vão desde formação e de acúmulo seroso, hematoma e infecção de ferida até formação de fístulas por lesão inadvertida da cavidade pleural. A ocorrência destas, no entanto, não é bem definida na literatura, devido à escassez de evidências científicas para este tipo de reconstrução.

## REFERÊNCIAS

1. Kuhtin O, Veith M, Alghanem M, Martel I, Giller D, Haas V, Lampl L. Thoracoplasty-Current View on Indication and Technique. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; doi: 10.1055/s-0038-1642633 [Epub ahead of print].
2. Lim SY, Pyon JK, Mun GH, Bang SI, Oh KS. Reconstructive surgical treatment of tuberculosis abscess in the chest wall. *Ann Plast Surg*. 2010; 64(3): 302-6
3. Kim WJ, Kim WS, Kim HK, Bae TH. Reconstruction of Small Chest Wall Defects Caused by Tubercular Abscesses Using Two Different Flaps. *Ann Thorac Surg*. 2018; 106(5): e249-e251.
4. Salo JT, Tukiainen EJ. Oncological resection and reconstruction of the chest wall: a 19 year experience in a single center. *Plast Reconstr Surg*. 2018; 142(2): 536-47.
5. Molnar TF. Current surgical treatment of thoracic empyema in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32(3): 422-30.
6. Khalil HH, Kalkat M, Malahias MN, Rhobaye S, Ashour T, Djearaman MG, Naidu B. Chest wall reconstruction with porcine acellular dermal Matrix (Strattice) and autologous tissue transfer for high risk patients with chest wall tumors. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018; 6(5): e1703.

Uma alternativa para a técnica aqui apresentada é a utilização de matrizes dérmicas, como Strattice ou Alloderm, que proveriam boa volumização local, além de apresentarem baixa taxa de complicações<sup>6</sup>. No entanto, esses materiais apresentam alto custo e sua disponibilidade é limitada em nossa realidade. Além disso, a utilização de material autólogo previne certas complicações como rejeição imune.

## CONCLUSÃO

O retalho dérmico em dobradiça para correção de defeitos na parede torácica é uma opção viável e segura, além de tecnicamente simples. Apesar da relativa raridade desta condição nos dias atuais, a técnica aqui apresentada pode ser empregada com sucesso e segurança em defeitos que necessitem de volumização para sua correção.

# Síndrome de Collet-Sicard

## Collet-Sicard syndrome

Helenice Souza de Oliveira<sup>1</sup>, Ana Flavia Pincerno Pouza<sup>1</sup>

### Relato de Caso e Revisão de Literatura

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

### RESUMO

A.M.S, 49 anos, sexo feminino, procurou o Serviço de Emergência devido queixa de dor em região cervical à esquerda, há 4 dias, que evoluiu com sialorréia, disfagia progressiva para sólidos e líquidos, fala disártrica, tontura de caráter oscilatório, náuseas, vômitos, e incapacidade para deambular. O exame neurológico mostrava nistagmo bilateral, paralisia facial periférica à esquerda, desvio de língua para esquerda e perda de força na elevação do ombro esquerdo. Exames laboratoriais não sugeriam causas infecciosas ou inflamatórias; tomografia de crânio sem alterações, tomografia da região cervical apresentava imagem mal definida em base de crânio, à esquerda, com comprometimento ósseo de forame jugular; ressonância magnética de crânio com assimetria de seio cavernoso com hipossinal em T1 e hipersinal em T2 compatíveis com processo neoplásico. Optou-se em conjunto com a clínica de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, por não realizar biópsia devido à localização desfavorável e ao elevado risco cirúrgico do procedimento. Paciente foi submetida a gastrostomia endoscópica e radioterapia terapêutica com 30 sessões de 1,8 Gy. Apresentou melhora clínica importante inclusive com o retorno da alimentação via oral e às atividades de trabalho. Exames de imagem realizados 9 meses após a radioterapia mostraram aumento importante do tamanho da lesão. A Síndrome de Collet Sicard é uma condição rara resultante da paralisia unilateral do nervos cranianos baixos (IX, X, XI, XII) da qual uma das causas é o paraganglioma. Os paragangliomas são tumores neuroendócrinos benignos originados de células neuroectodérmicas da crista neural. Correspondem a apenas 0,6% dos tumores de cabeça e pescoço dos quais 4% apresentam secreção de catecolaminas. Quando localizados na cabeça e pescoço podem se localizar em quatro topografias preferenciais: na região da bifurcação da carótida, ao longo do nervo vago, no forame jugular e no ouvido médio (região da mastóide).

**Descritores:** Paraganglioma; Nervos cranianos; Paralisia facial

### ABSTRACT

AMS, 49, female, was taken to the our Emergency Room with a complaint started 04 days after admission due to pain in the left cervical region, progressing with sialorrhea, progressive dysphagia to solids and liquids, dysarthria, dizziness of oscillatory character, associated with nausea, vomiting, and inability to walk. Neurological examination showed bilateral nystagmus, left peripheral facial paralysis, left tongue deviation and loss of strength in the left shoulder elevation. Laboratory tests did not suggested infectious or inflammatory causes, computed tomography of skull without alterations, computed tomography of neck with poorly defined image on base left skull with bone involvement of the jugular foramen; magnetic resonance imaging of the skull with asymmetry of the cavernous sinus with hyposignal in T1 and hypersignal in T2 compatible with neoplastic process unmarked. It was adopted, after discussion of the case with the specialty of Head and Neck Surgery, for not performing a biopsy because of the unfavorable location and the high surgical risk of the procedure. Patient underwent endoscopic gastrostomy and therapeutic radiotherapy with 30 sessions of 1.8 Gy. She presented important clinical improvement, including the return of oral feeding and work activities. Image exams performed 9 months after radiotherapy showed a significant increase in lesion size. Collet Sicard Syndrome is a rare condition resulting from unilateral paralysis of the lower cranial nerves (IX, X, XI, XII) of which one of the causes is paraganglioma. Paragangliomas are benign neuroendocrine tumors originating from neuroectodermal cells of the neural crest. They correspond to only 0.6% of tumors of the head and neck of which 4% are present with secretion of catecholamines. When located in the head and neck can be located in four preferential places: in the region of the carotid bifurcation, along the vagus nerve, jugular foramen and middle ear (mastoid region).

**Keywords:** Paraganglioma; Cranial nerves; Facial paralysis

Data de submissão: 01/02/2019

Data de aceite: 13/09/2019

### Correspondência:

Helenice Souza de Oliveira

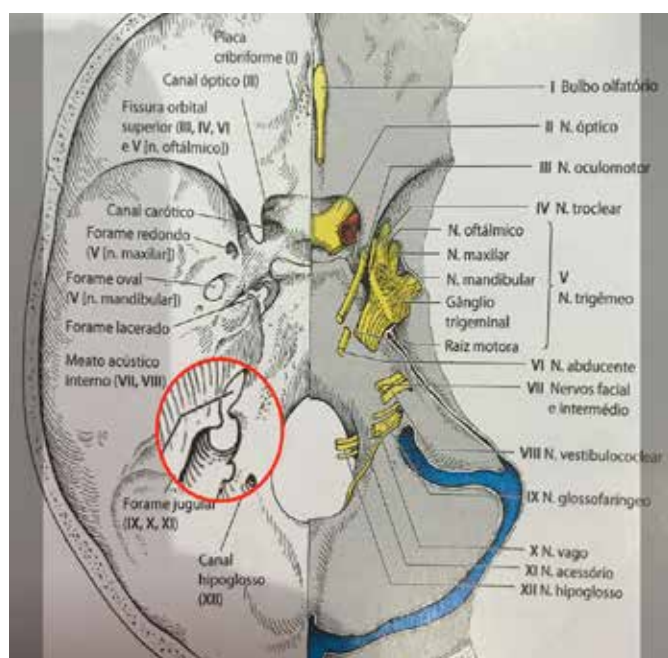
Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Rua Pedro de Toledo, 1800, 12º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: helenice.neurologia@gmail.com

### Trabalho realizado:

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

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Collet-Sicard é definida como a paralisia unilateral de nervos cranianos baixos (IX, X, XI e XII)<sup>1</sup>. Foi descrita inicialmente em 1915 por Frederic Collet em um soldado da Primeira Guerra Mundial, e alguns anos mais tarde Sicard relatou aspectos adicionais da síndrome. A síndrome de Collet-Sicard é uma condição rara, resultante de lesões no forame jugular e do forame do nervo hipoglosso na base do crânio. As causas são inúmeras: tumores (primários ou metastáticos), trauma, lesões vasculares, doenças inflamatórias, complicações iatrogênicas. As causas mais comuns são metástases, fraturas de base de crânio e dissecação de artéria carótida. Processos neoplásicos primários – como os paragangliomas – são extremamente raros, o que motivou o nosso interesse em relatar o caso e revisar a literatura acerca do tema<sup>2</sup>. (Figura 1)



**Figura 1:** Forame jugular e forame do hipoglosso

Os paragangliomas são tumores neuroendócrinos benignos originados de células neuroectodérmicas derivadas da crista neural. Tais

células são denominadas células glômicas, cujo “cluster” denomina-se paraganglioma. Glômus vem do latim *glomus* que significa “bola” ou “novelo” e empresta o nome a várias estruturas do corpo, como o glomus carotídeo e o glomus jugular. Quando os tumores neuroendócrinos encontram-se na suprarrenal chamam-se feocromocitomas e representam 85% dos casos. Quando esses tumores neuroendócrinos localizam-se em outras topografias chamam-se paragangliomas e representam 15% dos casos<sup>3</sup>.

Os paragangliomas de cabeça e pescoço podem se localizar no corpo carotídeo, nervo vago, orelha média, forame jugular, além de numerosas outras localizações. O quadro clínico típico é o de um adulto de meia idade com massa cervical de crescimento lento e indolor, associado ou não a rouquidão, paralisia de nervos cranianos e zumbido. O prognóstico dessa doença é favorável mesmo quando existe recorrência, tumor residual ou comprometimento vascular<sup>4</sup>.

## RELATO DE CASO

A.M.S., sexo feminino, 49 anos, asiática procurou o serviço de Emergência do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, devido a queixas de dor cervical, disfagia, alteração da fala e tonturas intensas. Refere que o quadro teve início há 4 dias da admissão com dor em pontada em região cervical esquerda, que evoluiu com sialoréia intensa e disfagia progressiva para sólidos e líquidos. Surgiram tonturas intensas de caráter oscilatório, associadas a náuseas e vômitos que a impedia de deambular. Sem febre ou perda de peso.

Antecedentes pessoais de hipotireoidismo e de mastoidectomia prévia devido a otites médias de repetição. Em uso de levotiroxina 100mcg/dia por via oral. Sem antecedentes familiares dignos de nota.



Ao exame neurológico evidenciou-se movimentação ocular extrínseca com nistagmo horizontal bilateral. As pupilas eram isocóricas e fotorreagentes. Havia paralisia facial periférica à esquerda, língua desviada para a esquerda à protrusão, paralisia de palato mole com “sinal da cortina” à esquerda e desvio de úvula para direita, com ausência de reflexo nauseoso bilateralmente e paralisia de corda vocal bilateral (Figuras 2 e 3). À avaliação da força muscular observou-se força grau 4 somente em músculo trapézio à esquerda, com os segmentos corporais restantes normais. As sensibilidades superficial e profunda e a coordenação apendicular estavam normais.



**Figura 2:** Lesão de nervo facial esquerdo



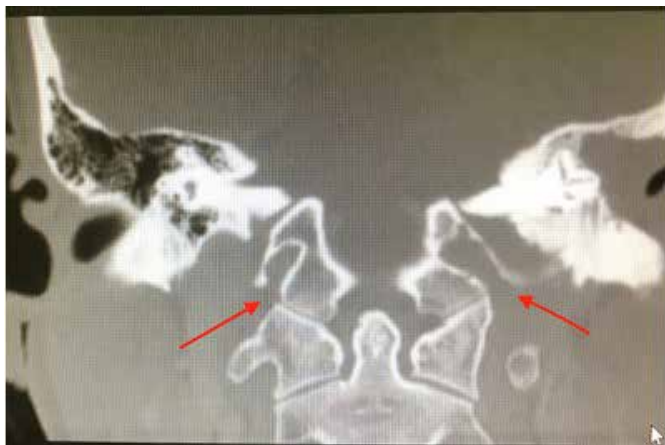
**Figura 3:** Lesão de nervo hipoglosso esquerdo

À avaliação do equilíbrio estático observou-se queda para a esquerda, possibilitando a marcha apenas com auxílio ipsilateral. À avaliação com exames complementares: exames de sangue, urina e líquido céfalo raquidiano mostravam com resultados normais, assim como a tomografia de crânio sem contraste. A tomografia cervical com contraste revelou imagem mal definida em base de crânio à esquerda, com comprometimento ósseo de forame jugular ipsilateral (Figura 4). A ressonância magnética de encéfalo com gadolínio revelou assimetria do seio cavernoso à esquerda, com hipossinal em T1 e hipersinal em T2, sugestivo de processo neoplásico. (Figuras 5 e 6)

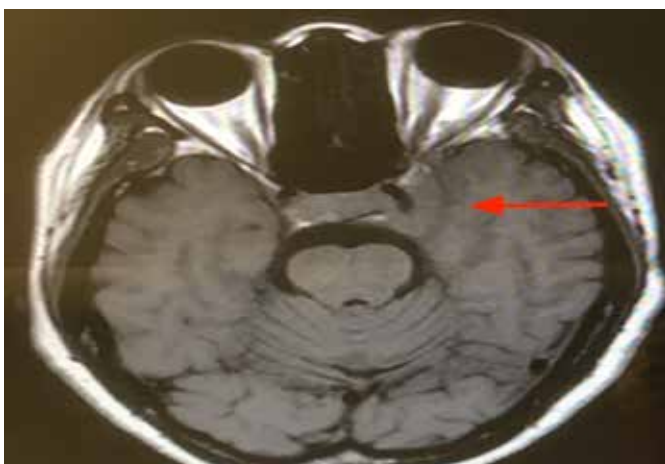
Tal imagem era compatível com formação expansiva do glomus jugular esquerdo que determinava erosões ósseas e alargamento do canal jugular, envolvendo carótida interna ipsilateral; realce homogêneo pelo contraste iodado endovenoso e falha de enchimento de veia; jugular interna distal com expansão de seio sigmóide do lado esquerdo (trombose venosa). Os seios cavernosos apresentavam-se assimétricos pela extensão da lesão, que envolvia e alargava o canal do hipoglosso do mesmo lado. Registrou-se assimetria de base de língua esquerda que reduzia a coluna aérea de orofaringe; vasos da região mostraram trombose de veia jugular esquerda considerada como secundária ao processo de base.

A angioressonância magnética de vasos cervicais e cranianos com gadolínio mostrou trombose de veia jugular à esquerda, considerada como secundária à neoplasia. Esses achados denotavam acometimento de VII, VIII, IX, X, XI e XII nervos cranianos compatível com Síndrome de Collet Sicard decorrente de tumor primário em região de glomus jugular cujas características clínicas e radiológicas sugeriam paraganglioma.





**Figura 4:** Tomografia cervical evidenciando erosão óssea em região de canal do nervo hipoglosso



**Figura 5:** Ressonância magnética de crânio T1 mostrando lesão isointensa. Região seio cavernoso esquerdo



**Figura 6:** Ressonância magnética de crânio T1 com gadolínio. Mostra intenso realce da lesão após gadolínio

## REVISÃO DA LITERATURA

Paragangliomas são tumores neuroendócrinos benignos originados de células neuroectodérmicas derivadas da crista neural. Correspondem a aproximadamente 0,6% dos tumores de cabeça e pescoço, sendo que destes 4% apresentam secreção de catecolaminas (tumores funcionantes). Sua apresentação clínica geralmente está ligada ao crescimento da massa localmente e a produção ou não de catecolaminas pelo tumor.

A predisposição familiar ocorre em 10% dos casos com padrão de herança autossômico dominante e penetrância incompleta. Quando ocorrem casos de paragangliomas hereditários de cabeça e pescoço é recomendado o estudo genético, visto que 30% estão associados a mutações gênicas<sup>5</sup>. Os paragangliomas podem estar associados a algumas síndromes como: a de Von Hippel Lindau, neurofibromatose tipo 1 (Doença de Von Recklinghausen), neoplasia endócrina múltipla do tipo MEN 2 (mutação no protooncogene RET)<sup>6</sup>.

A maioria dos casos tem apresentação unilateral, benigna e esporádica, porém existem as formas malignas, familiares e bilaterais. O potencial de malignização apresenta-se em 15-35% dos casos de paraganglioma<sup>3</sup>. Outro fator de risco relatado para ocorrência de paragangliomas é a hipoxia crônica<sup>4</sup>.

**Tabela 1:** Classificação dos paragangliomas extranodais

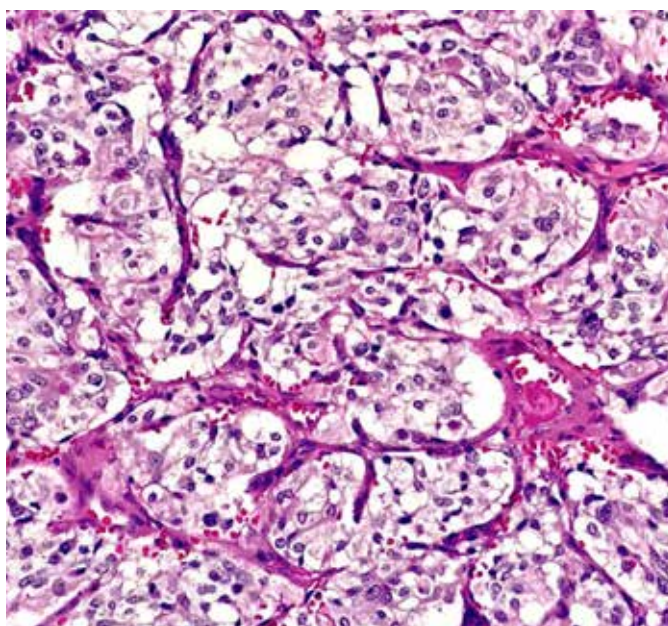
Grupo	Descrição
1	Associado aos grandes vasos da cabeça e pescoço
2	Associado ao nervo vago
3	Associado a cadeia simpática da região tóraco-lombar à bexiga urinária, incluindo órgão de Zuckerkandl da bifurcação aórtica
4	Associado a órgãos viscerais

**Fonte:** Machado<sup>7</sup>

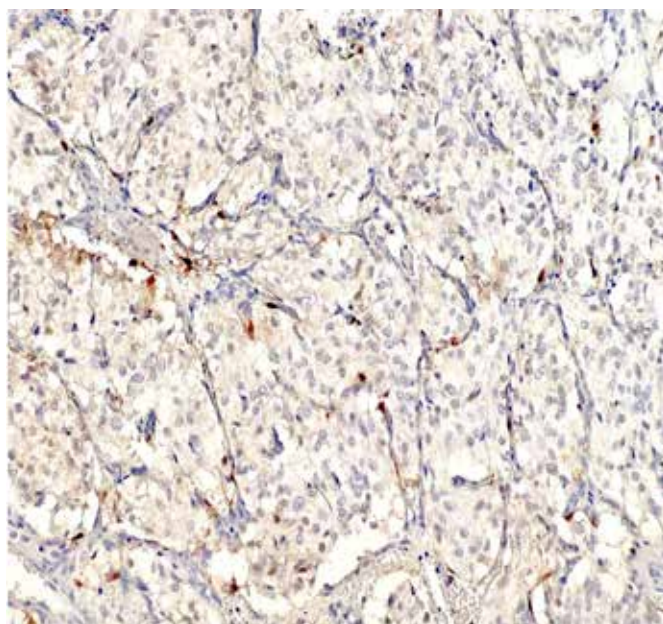
Existem quatro sítios principais quando localizados nas regiões de cabeça e pescoço:<sup>4</sup>

1. Carótida comum na altura de bifurcação carotídea;
2. Forame jugular;
3. Nervo vago;
4. Ouvido médio (osso temporal)

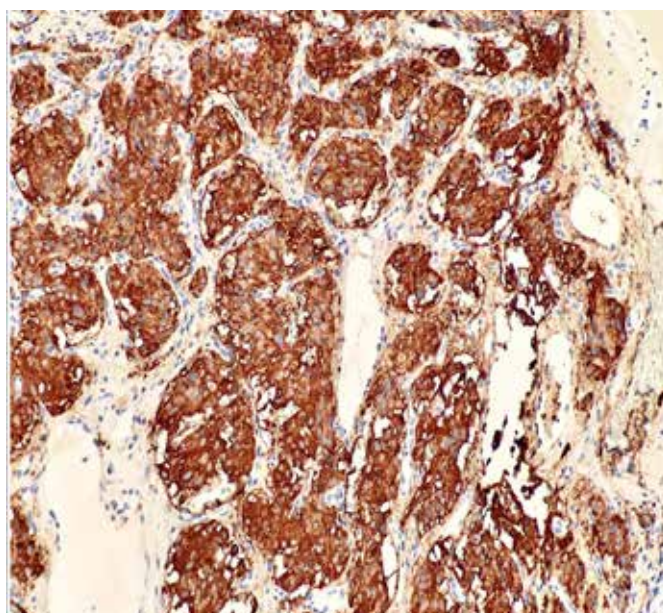
Podem ser de dois tipos: simpáticos (formados por células cromafins e têm função endócrina) e parassimpáticos (formados por células glômicas e têm função quimiorreceptora). Os paragânglios estão ligados aos gânglios do tronco simpático e aos gânglios do plexo celíaco, renal, adrenal, aórtico e hipogástrico. Estão concentrados próximo à supra-renal e nesses casos funcionam como elas. O maior paragânglio é o órgão de Zuckerkandl, considerado a maior fonte de catecolaminas circulantes no feto e no recém-nascido. Esse órgão pode ser fonte de paraganglioma ou do feocromocitoma<sup>9</sup>. A característica histopatológica dessa categoria de tumor é arranjo em clusters de células principais centrais em forma de balão (Tipo I) separadas por células periféricas sustentaculares (Tipo II). (Figuras 7, 8 e 9)



**Figura 7:** Hematoxilina – eosina mostrando arranjo de células em forma de balão



**Figura 8:** Imunohistoquímica com coloração s100 mostrando células sustentaculares (40x)



**Figura 9:** Coloração sinaptofisina evidenciando células principais

Os sinais clínicos dependem da localização do tumor. Em pacientes com tumores do corpo carotídeo pode-se observar o crescimento de massa que pode ser movida na posição horizontal e fixa na posição vertical (sinal de Fontaine). Pode existir sopro carotídeo audível na ausculta cervical. Com o crescimento o tumor desloca a traquéia e causa dificuldade de



deglutição ou problemas respiratórios. Podem também ocorrer distúrbio na percepção de sons e zumbido pulsátil. O crescimento da massa é responsável pela paresia e paralisia dos nervos facial, glossofaríngeo, vago, acessório e em

muitos casos do nervo hipoglosso. Em alguns casos pode ocorrer rouquidão devido a paralisia do nervo laringe superior, síndrome de Horner, e distúrbios autonômicos como taquicardia, arritmia, hipertensão, tontura e desmaio<sup>6</sup>.

**Tabela 2:** Síndrome de nervos cranianos baixos

Síndrome	Glossofaríngeo	Vago	Acessório	Hipoglosso	Particularidades
Vernet	Sim	Sim	Sim	-	-
Collet Sicard	Sim	Sim	Sim	Sim	-
Vilarret	Sim	Sim	Sim	Sim	Cadeia simpática/ Síndrome de Horner
Jackson	-	Sim	Sim	Sim	Antes da emergência craniana dos nervos
Tapia	-	Sim	-	Sim	Depois da saída do crânio
Schmidt	-	Sim	Sim	-	-
Garcin	-	-	-	-	Paralisia unilateral de todos os nervos cranianos, sem sintomas de hipertensão intracraniana

O diagnóstico é feito com base em história, exame físico, exames laboratoriais e de imagem (tomografia e ressonância de encéfalo, pescoço e ossos temporais e estudos vasculares de encéfalo e de pescoço por tomografia, ressonância ou mesmo arteriografia digital). Caso haja necessidade podem ser dosadas catecolaminas na urina de 24 horas e no sangue. A biópsia está indicada desde que exista baixo risco de sangramento. Avaliação por ultrasonografia doppler de carótidas e vertebrais pode ajudar a identificar os tumores carotídeos e os no nervo vago mas não ajuda nos tumores no forame jugular ou timpânicos<sup>6-10</sup>.

A angiotomografia de vasos cervicais e cranianos mostra tumor muito vascularizado e circunscrito. Se for no corpo carotídeo, ocorre aumento do ângulo de bifurcação entre as carótidas internas e externa. Se for tumor no nervo vago, ocorre deslocamento anterior de ambas a carótidas interna e externa. Devido à sua hipervascularização existe captação intensa e homogênea de contraste iodado após sua administração. O padrão heterogêneo de

captação de contraste é devido a trombos ou hemorragias em grandes lesões. Em 8% dos casos pode existir extensão superior supra-hióidea para o pescoço<sup>6</sup>.

Os paragangliomas podem infiltrar a fossa jugular evoluindo para sinais de aumento da pressão intracraniana em exames de neuroimagem de tomografia e de ressonância<sup>6</sup>.

À tomografia computadorizada de pescoço, no caso de tumores no espaço carotídeo, há imagem com atenuação de partes moles no espaço carotídeo infra-hióideo do pescoço, aumentando o ângulo de bifurcação entre as carótidas<sup>4</sup>.

A tomografia de ossos temporais mostra expansão e erosão do forame jugular, característico de tumor de glômus jugular. No início da doença pode ocorrer apenas o alargamento e irregularidade das margens do forame jugular. Com a sua evolução ocorre o típico padrão de lesão em “saca-bocado” e destruição do osso labiríntico<sup>1,4</sup>.

À ressonância magnética de encéfalo os paragangliomas exibem grande captação de contraste de forma serpiginosa e puntiforme,

além de “*flow voids*”. A clássica apresentação em “sal e pimenta” foi originalmente descrita por Olsen et al., fazendo analogia da “pimenta” (“*flow void*”) e do “sal” com as áreas hiperintensas (baixos “*flow voids*” ou hemorragias). Essa característica é limitada a paragangliomas maiores que 1 cm de diâmetro e não é considerada patognomônica pois pode aparecer também em lesões altamente vascularizadas como metástases de hipernefoma e de neoplasias de tireóide<sup>4,11-13</sup>.

Os diagnósticos diferenciais mais importantes são o carcinoma medular de tireóide, carcinomas renais, melanoma metastático e os tumores primários do crânio, como o neurinoma, schwannoma, cordomas, hemangiopericitoma e meningioma<sup>8,9</sup>.

O tratamento cirúrgico é o padrão ouro, mas muitas vezes nos casos que acometem o forame jugular como aqui descrito, essa intervenção torna-se inviável devido ao alto risco de sangramento e à grande probabilidade

de recidiva tumoral. A radioterapia é uma opção<sup>4,8</sup>.

A embolização de vasos nutridores pode ser feita 3 a 4 dias antes da cirurgia para reduzir o tamanho do tumor e diminuir o sangramento intra-operatório. O procedimento não é isento de riscos e inclui paralisia de nervo facial, acidente vascular cerebral e dificuldade na ressecção cirúrgica completa do tumor<sup>6</sup>.

## CONCLUSÃO

A síndrome de Collet-Sicard pode ser causada por lesões de diferentes etiologias, sendo as mais raras as neoplasias primárias de linhagem neuroectodérmica, como o paraganglioma. O diagnóstico precoce é desafiador. História e exame neurológico associados a características radiológicas do tumor permitem o diagnóstico e a conduta na maioria dos casos mesmo sem a realização de biópsia.

## REFERÊNCIAS

1. Barbiero FJ, Baehring RK, Fulbright RK, Becker KP, et al. MRI findings in Collet-Sicard syndrome. *Neurology*. 2017; 88(8): 811.
2. Gutiérrez Rios R, Castrillo Sanz A, Gil Polo C, Zamora Garcia MI, Sanchez-Mateos NM, Mendoza Rodrigues A. Collet-Sicard syndrome. *Neurologia*. 2015; 30(2): 130-132.
3. Souto CA, Arêdes TB, Carvalho IO, Guedes VR. Feocromocitoma e paraganglioma: artigo de revisão. *Rev Patol Tocantins*. 2016; 3(4): 1-34.
4. Rao AB, Koeller KK, Adair CF. From the archives of the AFIP. Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. *Armed Forces Institute of Pathology. Radiographics*. 1999; 19 (6): 1605-32.
5. Borges A, Casselman J. Imaging the cranial nerves: part II: primary and secondary neoplastic conditions and neurovascular conflicts. 2007; *Eur Radiol*. 2007; 17(9): 2332-44.
6. Patasz P, Adamski L, Studiniarek M. Paragangliomas: à propose of two cases. *Diagnóstico and treatment*. *Pol J Radiol* 2015; 80: 411-416.
7. Machado UF. Transportadores de glicose. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1998; 42(6): 413-21.
8. Pelliter PK, Rinaldo A, Myssiorek D, Gary Jackson C, Bradley PJ, Devaney KO, et al. Paragangliomas of the head and neck. *Oral Oncol*. 2004; 40(6): 563-75.
9. Dixon A, Jones J. Glomus jugulare paraganglioma [Internet]. [cited 2019 Jul 20]. Available: <http://radiopaedia.org/articles/glomus-jugulare-paraganglioma>.

10. Finsterer J, Grisoldi W. Disorders of the lower cranial nerves. *J Neurosci Rural Pract.* 2015; 6(3): 377-91.
11. Hedlund AG, Salzman O. Neoplasms, cysts and tumor like lesions. Cranial nerves and nerve sheath tumors. In: Osborn AG, Hedlund GL, Salzman KL. *Osborn's brain: imaging, pathology and anatomy.* 2. ed. Utah, US: Elsevier; 2018. p.705-706.
12. Karakis I, Petrea RE, Wiesman JF, Jalisi S. Clinical reasoning: A 51 years-old woman with syncopal episodes and multiple cranial neuropathies. *Neurology.* 2008; 71(8): e18-e23.
13. Pernick N. Middle ear paraganglioma. *PathologyOutlines* [Internet]. [cited 2019 Jul 20]. Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/earjugulotymanicparaganglioma.html>



Alice Cavalcante de Almeida Lins<sup>1</sup>,  
Herval Ribeiro Soares Neto<sup>1</sup>

## Doença desmielinizante secundária a vacina contra a febre amarela

### *Secondary demyelinating disease the vaccine against yellow fever*

#### *Relato de Caso e Revisão de Literatura*

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

#### RESUMO

A encefalomyelite disseminada aguda é uma doença rara. Consiste na desmielinização da substância branca do sistema nervoso central, geralmente monofásica e auto-limitada. Ocorre após pródromos caracterizados por síndrome febril ou pós-imunização. É mais frequente antes da puberdade. A apresentação clínica inicia-se com a instalação de encefalopatia associada a déficits neurológicos multilobulopográficos, com progressão em 2 a 5 dias e bom prognóstico. O diagnóstico é clínico, com suporte em ressonância magnética. O tratamento de escolha é feito com corticoterapia endovenosa, além de imunoglobulina ou plasmaferese em casos mais graves. O objetivo do estudo é relatar um caso de doença desmielinizante com provável reação à vacinação contra a febre amarela. É um estudo de caso descritivo e analítico, através de consulta ao prontuário. Mulher, 19 anos, previamente hígida com história de ter apresentado, dois dias após vacinação para febre amarela, parestesias e câimbras em membros inferiores, que evoluiu para desequilíbrio, retenção urinária e nível sensitivo abaixo da linha mamilar ao longo de quatro semanas após vacinação. O exame neurológico revelou uma síndrome da medula espinhal com nível sensitivo abaixo de T4, sinais de liberação piramidal e disautônômicos, com liquor cefalorraquidiano inflamatório. A ressonância magnética nuclear de encéfalo e coluna cervicotorácica foi sugestiva de lesões desmielinizantes com atividade inflamatória atual, achados compatíveis com a afecção. Apesar da paciente não apresentar encefalopatia característica, devido à probabilidade de complicações pós-vacinais, foi optado por terapia de corticosteróide endovenosa de 7 dias, seguida por cinco sessões de plasmaferese. Resultados posteriores de estudos de laboratório realizados na admissão revelaram anticorpos antiaquaporina-4 negativos e sorologia para febre amarela, em LCR, negativa. Paciente apresentou significativa melhora clínica e em estudos de imagem pós-tratamento. É de suma importância a detecção de doenças autoimunes neurológicas pós exposição às vacinas com o intuito de melhorar a qualidade vacinal no Brasil.

**Descritores:** Encefalopatias; Manifestações neurológicas; Espectroscopia de ressonância magnética; Vacina contra febre amarela

#### ABSTRACT

Acute disseminated encephalomyelitis is a rare disease, consisting of demyelination of the white matter of the nervous central system, usually monophasic and self-limited. It occurs after prodromes characterized by febrile or post-immunization syndrome, being more frequent before puberty. Clinical presentation begins with the installation of encephalopathy associated with multipopographic neurological deficits, with progression in 2 to 5 days, with good prognosis. Diagnosis is clinical, supported by magnetic resonance imaging. Treatment of choice with intravenous corticosteroid therapy, in addition to immunoglobulin or plasmapheresis in more severe cases. To report the case of demyelinating disease with a probable reaction to vaccination against yellow fever. It is a descriptive and analytical case study, through consultation of the medical record. A 19-year-old woman, previously healthy, presented two days after yellow fever vaccination, paresthesias and cramps in lower limbs, evolving to imbalance, urinary retention and sensory level below the nipple line over four weeks after vaccination. Neurological examination revealed a spinal cord syndrome with a sensory level below T4, pyramidal and dysautonomic release signs, with inflammatory cerebrospinal fluid, brain magnetic resonance and cervicotoracic spine suggestive of demyelinating lesions with current inflammatory activity, findings compatible with Acute disseminated encephalomyelitis. Although the patient did not present encephalopathy, a marked characteristic of acute disseminated encephalomyelitis, due to the probability of post-vaccine complications, 7-day intravenous corticosteroid therapy was followed by five plasmapheresis sessions. Subsequent laboratory study results on admission revealed antihaemophilin-4-negative antibodies and serology for yellow fever in negative cerebral spine fluid. Patient presented significant clinical improvement and in post treatment imaging studies. The detection of autoimmune neurological diseases after exposure to vaccines is of paramount importance in order to improve vaccine quality in Brazil.

**Keywords:** Brain diseases; Neurologic manifestation; Magnetic resonance; Yellow fever vaccine

Data de submissão: 17/01/2019

Data de aceite: 09/10/2019

#### Correspondência:

Alice Cavalcante de Almeida Lins

Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Rua Pedro de Toledo, 1800, 12º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: alicecavalcante03@gmail.com

#### Trabalho realizado:

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

## INTRODUÇÃO

A encefalomielite disseminada aguda (ADEM) é uma doença rara, com incidência anual de 0,4 – 0,8 por 100.000/hab. Comumente afeta crianças e adultos jovens. Consiste na desmielinização da substância branca do sistema nervoso central (SNC), geralmente monofásica e auto-limitada. Normalmente ocorre após pródromos caracterizados por síndrome febril ou pós-imunização e é mais frequente antes da puberdade<sup>1</sup>.

A apresentação clínica inicia-se com a instalação de encefalopatia associada a déficits neurológicos multitopográficos, com progressão em 2 a 5 dias. Embora o prognóstico seja favorável na maioria dos casos, o curso da doença é variável. Os doentes podem apresentar persistência dos déficits neurológicos, recidiva da doença ou mesmo morte<sup>2</sup>. O diagnóstico é clínico e com suporte da ressonância magnética de encéfalo. Não há marcadores biológicos e a prioridade é afastar infecções do sistema nervoso central. O tratamento de primeira linha é administração de metilprednisolona endovenosa (EV) 10 a 30 mg/kg/dia, até à dose máxima de 1 g/dia, e posteriormente corticoterapia oral durante quatro a seis semanas. Nos casos mais graves está recomendada a associação de imunoglobulina ou plasmaferese<sup>2,3</sup>.

Apesar das vacinas possibilitarem a prevenção de doenças infecciosas na população, existem questionamentos com relação à segurança do seu uso, isso poderia justificar, durante as campanhas vacinais, o incremento de doenças autoimunes neurológicas, como ADEM, síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa e esclerose múltipla. Nesses casos, algum dos componentes vacinais poderiam induzir uma doença auto-imune em indivíduos geneticamente predispostos, através de mimetismo molecular e da participação de células T4.

## OBJETIVO

Relatar um caso de doença desmielinizante com provável reação à vacinação contra a febre amarela em paciente jovem, previamente hígida.

## MÉTODOS

Estudo de caso descritivo e analítico, retrospectivo, através de consulta ao prontuário.

## RELATO DE CASO

Paciente NFS, sexo feminino, 19 anos, parda, natural e procedente de São Paulo, SP. Deu entrada no Pronto-Socorro do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, em fevereiro de 2018, sendo admitida pela equipe de Neurologia. Referia que por volta de dois dias após vacinação contra a febre amarela, iniciou com sensação de formigamento e câibras em membros inferiores, a princípio com acometimento distal e pior em membro inferior direito. Nas duas semanas seguintes, evoluiu com perda de equilíbrio. Após terceira semana necessitava de auxílio para deambular, referia alteração da sensibilidade tátil, térmica e dolorosa na região de transição toracoabdominal (dor após cair iogurte sobre a pele nessa região), além de retenção urinária. Negava anestesia em sela, sintomas bulbares e respiratórios. Negava, também, sintomas prodômicos sugestivos de quadros gripais ou de infecções gastrointestinais. Durante a evolução da doença, a paciente chegou a procurar outros serviços de pronto-atendimento, onde recebeu o diagnóstico de anemia e foi prescrita suplementação vitamínica.

A paciente não apresentava em seus antecedentes pessoais qualquer afecção digna de nota. Também não referia hábitos danosos à sua saúde, tais como fumar, consumir bebidas alcoólicas ou uso de drogas ilícitas. Sem história familiar de comorbidades significativas. Fazia uso de anticoncepcional oral como método contraceptivo, além do tratamento proposto para anemia (sulfato ferroso, ácido fólico e complexo B).

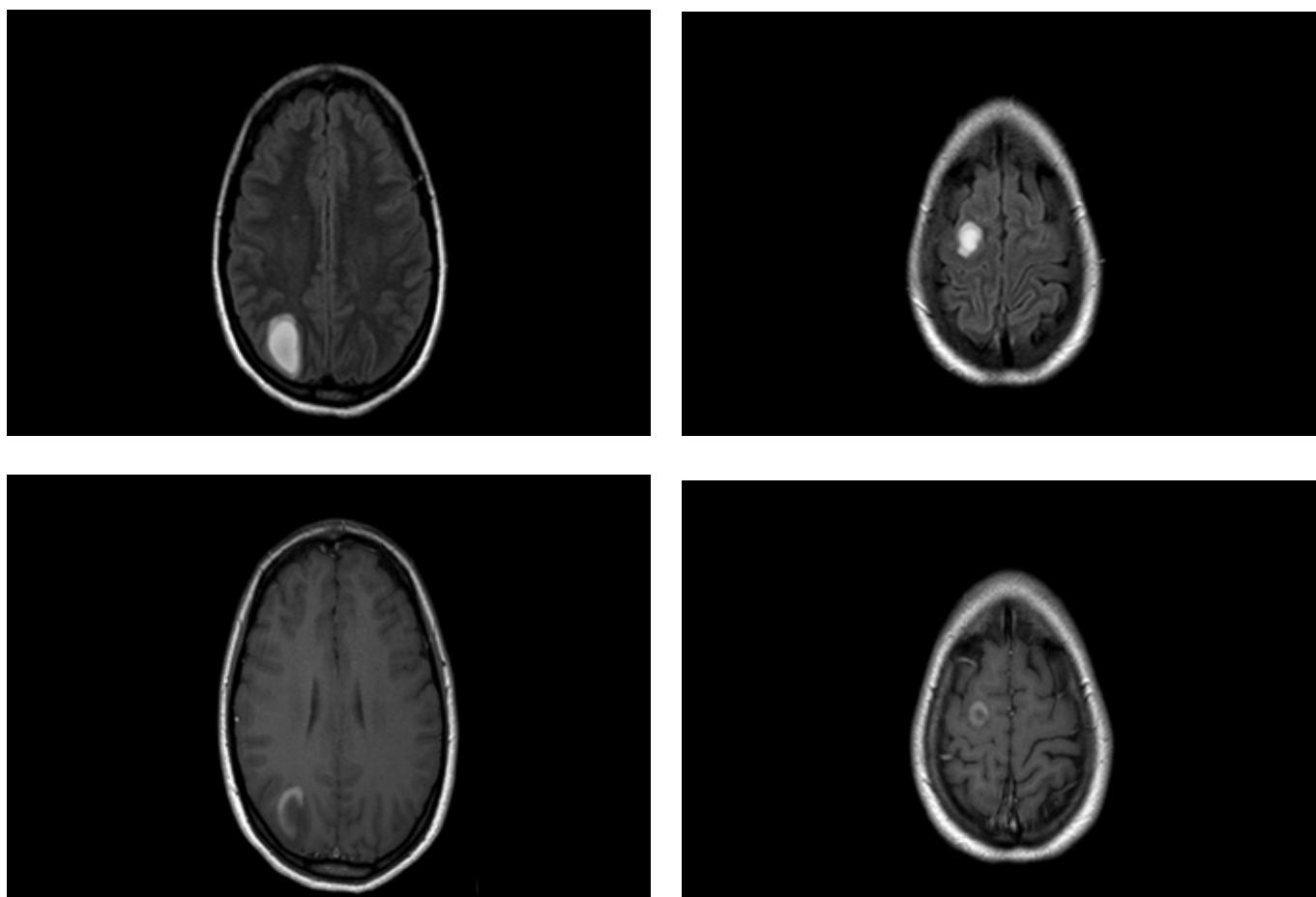
Ao exame físico em sua admissão no HSPE encontrava-se vigil, calma, orientada em tempo e espaço, contactuante, sem alteração do nível de consciência, da fala e da linguagem. Mostrava um quadro compatível com síndrome da medula espinhal, caracterizada por um nível

sensitivo abaixo de T4, hiperalgesia entre T4 e T6 (banda hiperpática), reflexos tendinosos profundos, hiper reflexos globalmente, com sinal de Babinski bilateral, reflexo cutâneo abdominal ausente, ataxia sensitiva em membros inferiores, com marcha atáxica e talonante, além de sinais disautônômicos. Não foram observadas alterações nas provas cerebelares e no exame de nervos cranianos.

### Exames complementares

- Tomografia computadorizada de crânio (TC) - (22/02/2018): área hipoatenuante cortico subcortical parietal direita, sem efeito expansivo ou atrófico; Exame de líquido céfalo-

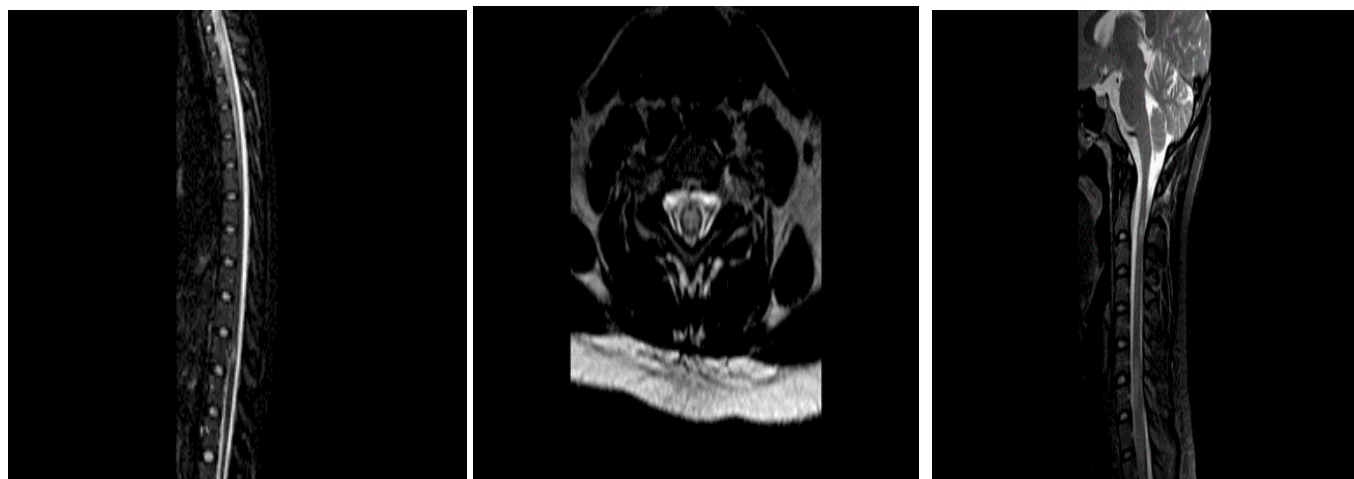
-raquidiano (LCR): citologia - 8 (95% linfócitos), hemácias- 0, proteína- 26, glicose -56, lactato: 15,3; Pesquisa de bandas oligoclonais (BOC) em LCR: negativa; Sorologias para febre amarela em LCR, citomegalovírus, dengue: negativas; pesquisa de anticorpo antiaquaporina 4 negativa; Ressonância magnética de encéfalo: áreas de alteração de sinal com hiposinal em T1 e hipersinal em T2 e FLAIR corticosubcortical frontal e parietal direito, com morfologia ovóide, sem efeito expansivo ou atrófico, medindo 1,8 x 1,6 cm e 3,1 x 1,9 cm, respectivamente, com restrição periférica à difusão e com realce anelar incompleto após a administração do meio de contraste paramagnético (Figura 1).



**Figura 1:** Ressonância nuclear magnética de encéfalo (27/02/2018)

- Ressonância magnética de coluna cervical e torácica - (27/02/2018): foco de hiperssinal em T2 e STIR da medula espinhal no nível de C2 e D11, sem efeito expansivo, porém apresentando realce após a injeção endovenosa do agente paramagnético.

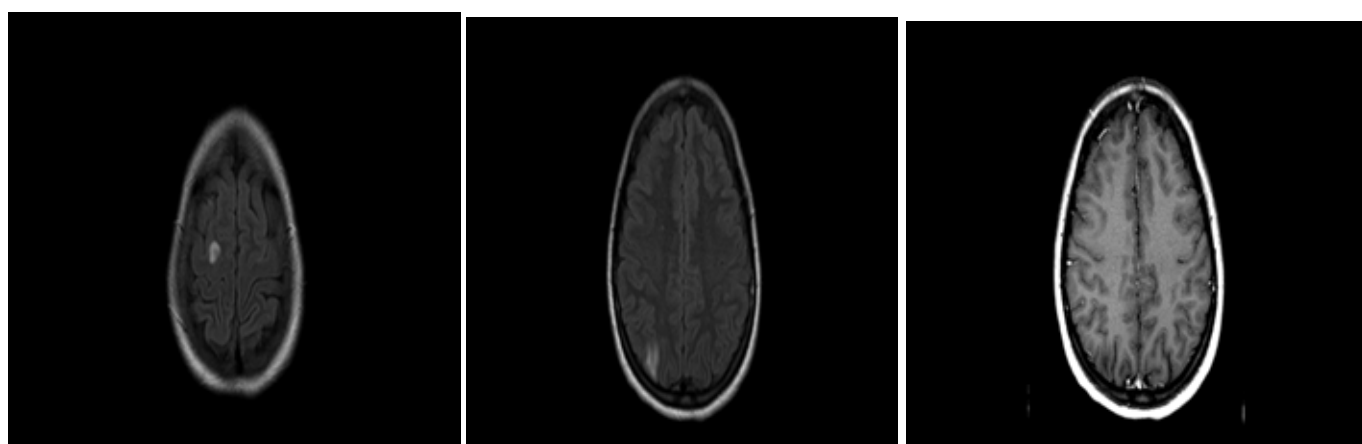
Extensa área de alteração de sinal, na medula espinhal, desde o nível C6 até D6, apresentando realce após a injeção endovenosa do agente paramagnético (Figura 2);



**Figura 2:** Ressonância nuclear magnética de coluna cervical e torácica (27/02/2018)

Ressonância magnética de encéfalo- (20/03/2018): áreas de alteração de sinal caracterizadas por hipersinal em T2 e FLAIR corticosubcorticais frontal e parietal à direita, sem efeito expansivo ou atrófico, sem sinais de restrição à difusão e sem realce após a admi-

nistração do meio de contraste paramagnético, significativamente menores em relação ao exame anterior de 26/02/2018. O conjunto dos achados associado à evolução das lesões sugere etiologia desmielinizante, provavelmente ADEM (Figura 3);



**Figura 3:** Ressonância nuclear magnética (20/03/2018)

Ressonância magnética de coluna cervical e torácica - (20/03/2018): áreas de hiperssinal em T2 e STIR da medula espinhal nos níveis de C2, de C7 a D4 e em D11, sem efeito expansivo e sem realce após a injeção endovenosa do agente paramagnético. (Figura 4)

Em relação ao exame anterior de 26/02/2018 nota-se menor extensão das le-

sões e não mais se observa realce. O conjunto dos achados associado à evolução das lesões sugere etiologia desmielinizante, provavelmente ADEM; Rastreamento para doenças infectocontagiosas: sífilis, HIV, HTLV, hepatites B e C- todos negativos; Rastreio para doenças reumatológicas: negativos.



**Figura 4:** Ressonância nuclear magnética de coluna cervical e torácica (20/03/2018)

### Conduta e desfecho clínico

Em fevereiro de 2018, com base em história clínica, exame físico e exames complementares foi aventada a hipótese de mielite longitudinalmente extensa secundária a lesão desmielinizante provavelmente por reação à vacina de febre amarela. Foi iniciada pulsoterapia com metilprednisolona EV 1g/dia por 7 dias (27/02/18 à 05/03/18). Posteriormente, devido a pouca resposta clínica, foram realizadas 5 sessões em dias alternados de plasmaferrase.

Em 07/03/2018 recebeu alta hospitalar com melhora significativa dos sintomas medulares, conseguindo deambular sem apoio e sem alterações autonômicas, em uso de prednisona 40mg/dia, com orientação para retirada de 5 mg/semana, com retorno ambulatorial previsto para dia 12/04/2018.

Em 12/04/2018 em consulta ambulatorial, retornou ainda em uso de corticoide, mantendo quadro progressivo de melhora clínica iniciada na internação hospitalar. Referia discreto desconforto em faixa na região abdominal, que caracterizava como aperto, além de sensação de formigamento em pododáctilos. Apresentando ao exame neurológico apenas apalestesia abaixo do nível T4, sem sinais de liberação piramidal. Orientada a realização de ressonância magnética de encéfalo, coluna cervical e torácica em maio/2018, além de manter esquema de retirada de corticoide, com retorno ambulatorial após realização dos exames.

### DISCUSSÃO

A encefalomielite disseminada aguda (ADEM) é uma doença inflamatória desmielinizante do sistema nervoso central, com acometimento multifocal da substância branca, raramente da substância cinzenta e da medula espinhal, afetando principalmente crianças entre 5-8 anos, com leve predomínio em meninos. Pode acometer pessoas em qualquer faixa etária, com variação sazonal e incidência de 0,07 - 0,10 por 100000/ano. Ocorre principalmente 1 a 2 semanas após infecções ou, mais raramente, após a vacinação<sup>1</sup>.

A fisiopatologia da ADEM inclui reação inflamatória em torno dos vasos sanguíneos com desmielinização perivenular, caracterizada por luvas perivenulares de desmielinização associadas a infiltrado inflamatório de macrófagos com mielina, células T e B, com lesões de idades histológicas semelhantes. É amplo o espectro de lesões corticais (lesões subpiais, intracorticais). Este padrão demonstrou estar associado a uma apresentação encefalopática de curso monofásica. A desmielinização é o resultado de uma resposta auto-imune transitória para a mielina ou outros autoantígenos. Pensa-se que a resposta auto-imune é o resultado de mimetismo molecular ou infecção direta do SNC. No caso de mimetismo, supõe-se que semelhanças estruturais entre patógeno causador e as células hospedeiras resultam na ativação de células T, mas essas semelhanças



não são suficientes para induzir à tolerância. Alternativamente, há a hipótese de que a infecção direta do SNC com um patógeno neurotrópico resulta em rompimento da barreira hematoencefálica permitindo que os autoantígenos do SNC vazem para a circulação e induzam ativação das células T2.

No caso de diagnóstico rápido e tratamento adequado, a maioria dos pacientes com ADEM tem um desfecho favorável com recuperação completa, mas, no caso de retardo ou tratamento inadequado, alguns podem apresentar sequelas neurológicas ou até evolução para a esclerose múltipla<sup>2</sup>. Dessa forma, o caso clínico exposto neste trabalho, apesar da paciente não apresentar encefalopatia, característica da ADEM, devido à probabilidade de complicações pós-vacinais, opto-se por iniciar a terapia. A suspeita de ADEM é clínica e deriva de sinais sistêmicos e neurológicos combinados com RNM do SNC. Não há marcadores que permitam identificar o subconjunto de crianças com pior prognóstico e futuros estudos devem tentar detectar qualquer indício biológico para a previsão de danos neurológicos, bem como deve otimizar as estratégias de tratamento com o uso de abordagem baseada em risco efetivo de evolução negativa<sup>4</sup>.

Muitas características clínicas, tanto neurológicas quanto sistêmicas, podem anunciar o início da ADEM: encefalopatia (alterações comportamental e / ou do nível de consciência), multifocal ou déficits focais do sistema nervoso central, como hemiparesia, ataxia, sinais piramidais, neurite óptica, paralisia de nervos cranianos, crises epiléticas, síndromes medulares agudas combinadas com febre, dor de cabeça, fraqueza e vômitos, não explicados por sepse, condição sistêmica ou estado pós-ictal<sup>1</sup>. O curso geral da ADEM é monofásico. Em 70-80% dos casos é definido como um primeiro evento clínico desmielinizante ou inflamatório em uma criança previamente saudável. Tem início agudo envolvendo múltiplas áreas do sistema nervoso central e resolução em um período de 3 meses<sup>4</sup>. Muitas encefalites mediadas pelo sistema imu-

ne, caracterizadas por inflamação difusa do parênquima cerebral também foram descritas e devem ser diferenciadas da ADEM<sup>4-6</sup>.

O diagnóstico é baseado no quadro clínico, tendo como suporte os exames de imagem e LCR, podem ser considerados diagnósticos alternativos. Os sintomas clínicos e radiológicos podem variar em gravidade. Quando diante de um ADEM multifásico, que corresponde a 10-29% dos casos, um segundo evento é definido como o desenvolvimento dos mesmos ou novos sintomas neurológicos 3 meses ou mais após o início da doença. Um terceiro episódio ADEM-like é considerado como doença desmielinizante recorrente crônica, seja neurite óptica, esclerose múltipla ou doença do espectro da neuromielite óptica<sup>2</sup>.

Em relação à febre amarela (FA) doença infecciosa febril aguda transmitida por vetores artrópodes (mosquitos) e causada por vírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, está em expansão no Brasil, com tendência para o leste, ameaçando a área costeira altamente populosa<sup>7</sup>. Pessoas de áreas endêmicas ou viajantes a essas áreas estão sendo vacinadas. A vacina contra a FA – 17DD (vírus vivo atenuado) tem sido amplamente estudada e mostrou estabilidade genética através de passagens repetidas. Esta vacina, produzida no Brasil desde 1937, atualmente pela Fundação Oswaldo Cruz – Bio-Manguinhos, inclui em sua composição vírus vivos atenuados da subcepa 17DD ou 17D-204 (derivados de uma amostra isolada em Gana/1927 do vírus amarelíco selvagem). Até recentemente, o mecanismo de imunidade protetora induzida pela vacina é insuficientemente compreendido. Nos últimos anos investigou-se sobre a resposta imune inata e adaptativa para 17D-204 e 17DD. Uma baixa viremia é detectada em aproximadamente metade dos vacinados após a imunização. A imunidade mediada por 17D ocorre dentro de 10 dias em 95% dos vacinados e induz à imunidade protetora contra todas as estirpes do tipo selvagem conhecidos. A vacina 17D induz resposta imune humoral específica e rápida. Os anticorpos IgM são detec-

tados de 3 a 7 dias pós-vacinação, alcançando o pico em duas semanas após e um declínio ao longo de vários meses<sup>7</sup>.

A partir de maio de 2014 foi percebido que uma dose única de vacina contra a FA confere proteção por toda a vida (especialistas em imunização - recomendação do Grupo Consultivo Estratégico da OMS), pois com 25-30 anos após a vacinação ainda há anticorpos neutralizantes nas pessoas vacinadas, sendo considerada uma vacina de sucesso. Como todas as vacinas, a vacina 17D raramente provoca efeitos adversos graves após a imunização. No momento, o mecanismo dos SAE (eventos adversos graves) são pouco entendidos, porém a compreensão da resposta imune induzida pela vacina pode ajudar a elucidar tais eventos adversos. Não existe terapia antiviral para tratamento febre amarela, apenas existe a vacina de vírus vivo atenuado, cepa 17D. A vacina de para FA tem um excelente histórico de segurança com apenas casos raros do SAEs após a imunização. São bem tolerados e os vacinados relatam dor no local da injeção, inflamação, dores de cabeça ligeiras, mialgia, febre de baixo grau, dores nas costas ou outros sintomas menores que ocorrem de 2 a 11 dias após a vacinação. Dois tipos de SAEs foram relatados; a doença neurotrópica associada à vacina (YEL-AND) causada por uma neuroinvasão do vírus 17D e a doença viscerotrópica associada a vacina (YEL-AVD), uma infecção pansistêmica que se inicia frequentemente com envolvimento hepático. É uma condição similar à infecção pelo tipo selvagem da FA<sup>5,7</sup>.

A produção da vacina mudou pouco desde o início, teve melhora no processo de produção, mas ainda depende de ovos embrionados. O Brasil, em torno de 2017, adotou o regime de administração de uma dose durante a epidemia, devido aos problemas de fornecimento de vacina dose disponível<sup>5,7</sup>.

Desde 1988 alguns trabalhos no Brasil têm mostrado que mesmo com dose inferior

em títulos menores a taxa de soro conversão é alta. Se houvesse uma vacina sem riscos associados não haveria restrição de administração em locais específicos. Isso ocorre devido à possibilidade de ocorrência de efeitos adversos graves. No geral, a vacina é a única abordagem para a proteção da FA. Apesar de raro os eventos adversos graves, a relação benefício-risco da imunização é muito positiva para os viajantes e para as pessoas durante campanhas de controle de surtos de FA. As contra-indicações da vacina devem ser cuidadosamente avaliadas e somente aqueles que têm risco demonstrável de adquirir a FA devem ser imunizados<sup>5,7</sup>.

## CONCLUSÃO

As vacinas são o meio mais eficaz na prevenção de doenças infecciosas na população. O Brasil passa por uma grande preocupação relacionada com a febre amarela, e muitos questionamentos têm sido feitos pelos pacientes e seus médicos no tocante à vacinação contra essa doença e possíveis complicações. É importante o conhecimento dos efeitos adversos da vacinação para que possa evitar sua ocorrência ou aprimorar a conduta diante do caso estabelecido.

## REFERÊNCIAS

1. Ascherio A, Munger K. Epidemiology of multiple sclerosis: From risk factors to prevention. *Semin Neurol.* 2008; 28(1): 17-28.
2. Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung HP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol.* 2005; 62(11): 1673-80.
3. Scolding N. Acute disseminated encephalomyelitis and other inflammatory demyelinating variants. *Handb Clin Neurol.* 2014; 122:601-611.
4. Gray MP, Gorelick MH. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Emerg Care.* 2016; 32(6): 395-400.

5. Vadalá M, Poddighe D, Laurino C, Palmieri B. Vaccination and autoimmune diseases: is prevention of adverse health effects on the horizon. *EPMA J.* 2017; 8(3): 295-311.
6. Esposito S, Di Pietro GM, Madini B, Mastrolia MV, Rigante D. A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children. *Autoimmun Rev.* 2015; 16(10): 923-9.
7. Martins RM, Maia ML, Santos EM, Cruz RL, Santos PR, Carvalho SM, et al. Yellow fever vaccine post-marketing surveillance in Brazil. *Proced Vaccinol.* 2010; 2:178-83.

Arthur Moreira Lucas de Lacerda<sup>1</sup>,  
João Paulo de Azevedo Cachina<sup>1</sup>, Pedro  
Luiz Spinelli Coelho<sup>1</sup>, Renato Sartori de  
Carvalho<sup>1</sup>, Gladstone Mattar<sup>1</sup>

## Lipossarcoma desdiferenciado do espaço retrofaríngeo

*Undifferentiated liposarcoma of the retropharyngeal space*

### Aprendendo com a Imagem

1. Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

O lipossarcoma é o tipo mais comum de sarcoma de partes moles, ocorre principalmente no retroperitônio e extremidades. É incomum na cabeça e pescoço. A classificação histológica mais recente divide os lipossarcomas em bem diferenciados (tipo mais comum), mixóide, desdiferenciado e pleomórfico. Os locais mais comuns na cabeça e pescoço são no espaço mastigatório (18%), região anterior do pescoço, laringe e seio piriforme (13%).

O lipossarcoma no espaço retrofaríngeo é extremamente raro, com poucos casos descritos na literatura. O tipo histológico desdiferenciado é o segundo mais raro, atrás apenas do tipo pleomórfico.

Os sintomas principais são relacionados a compressão de estruturas adjacentes, como dispneia, disfagia progressiva, síndrome obstrutiva da apnéia do sono, globus hístico, entre outras. Como o tumor é indolor, com crescimento lento, geralmente o diagnóstico é feito tardiamente, quando já está localmente avançado.

Os achados de imagem são variáveis, sendo as lesões circunscritas ou infiltrativas, podendo apresentar tecido adiposo indentificável em exames de imagem ou apenas predomínio do componente de partes moles. São comuns ainda necrose, calcificações, fibrose e tecido mixoide.

A tomografia computadorizada e, principalmente, a ressonância magnética contribuem para suspeita diagnóstica, mas para confirmação é necessário o exame histopatológico. Embora não haja sinal radiológico patognomônico para o lipossarcoma desdiferenciado de espaço retrofaríngeo, cabe ao radiologista descrever os componentes da lesão, bem como as relações anatômicas e a extensão da lesão, contribuindo para o diagnóstico correto da lesão, para a decisão da terapêutica e para o planejamento cirúrgico.

O tratamento é cirúrgico com excisão completa da lesão com margens amplas. Em alguns casos, é indicado radioterapia e/ou quimioterapia adjuvante<sup>1-6</sup>.

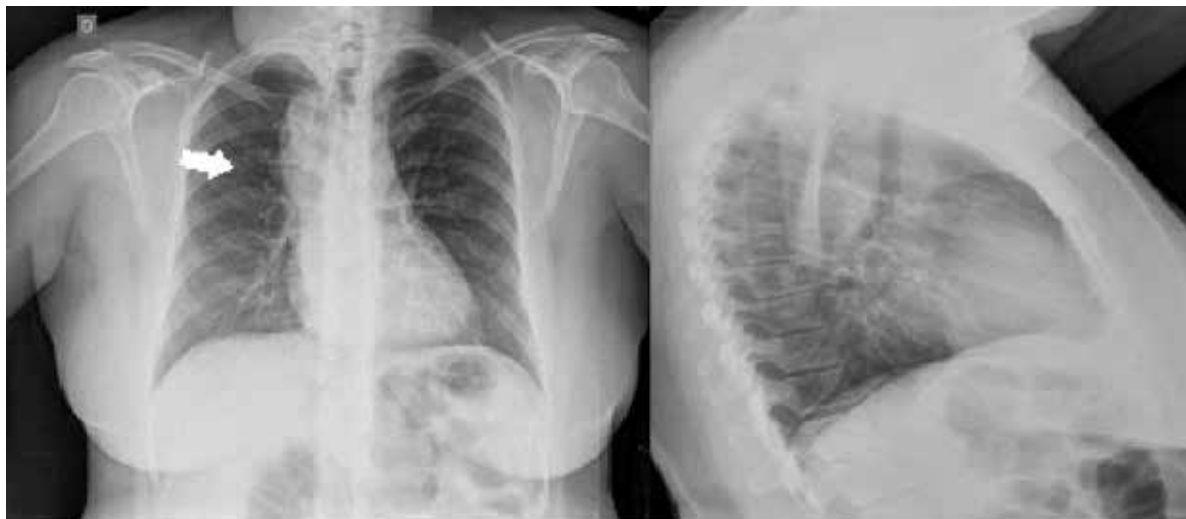
Data de submissão: 14/01/2019  
Data de aceite: 04/11/2019

#### Correspondência:

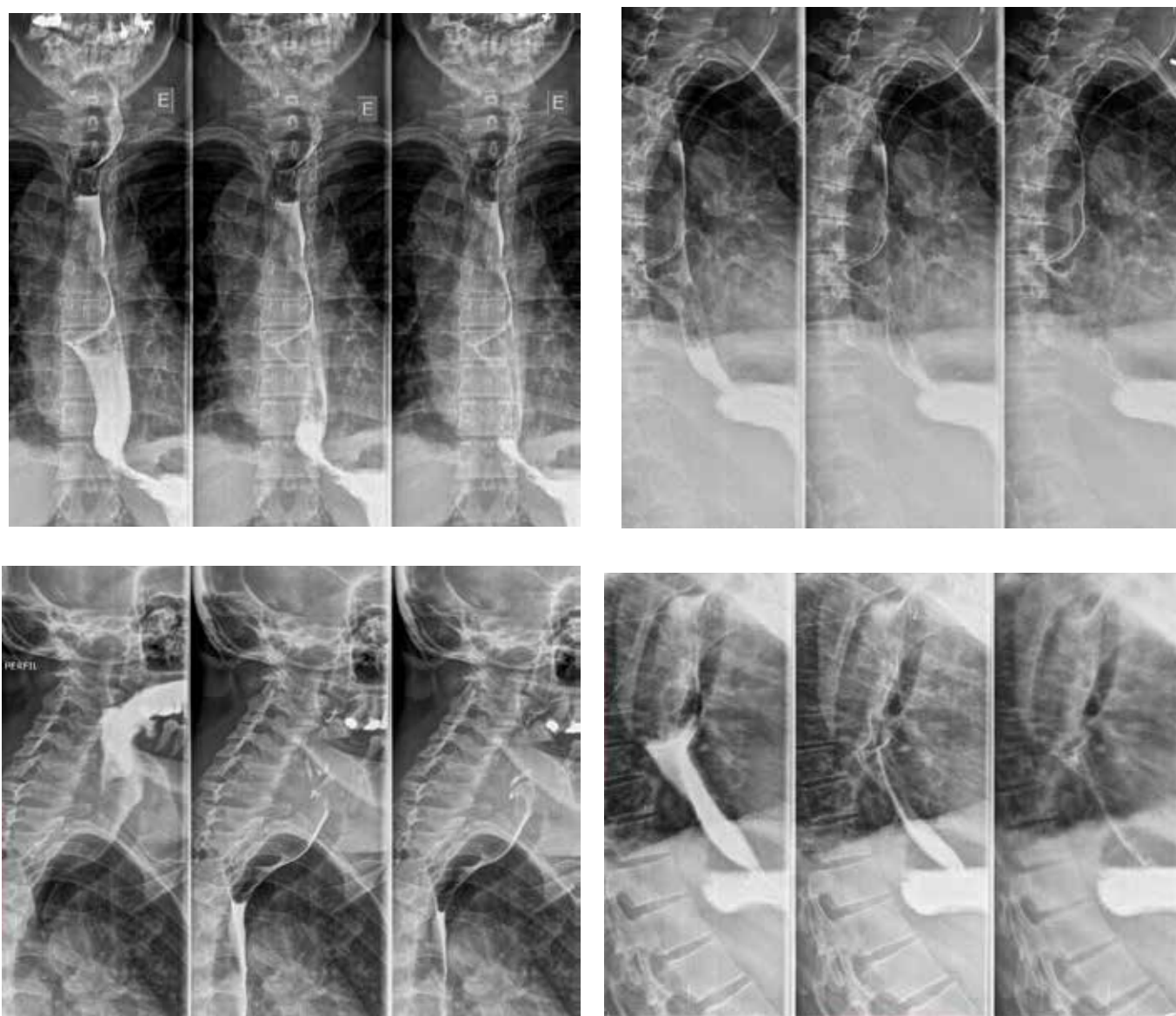
João Paulo de Azevedo Cachina  
Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Borges Lagoa, 1755, 3º andar - Vila Clementino - CEP: 04038-034, São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: jpcachina@gmail.com

#### Trabalho realizado:

Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

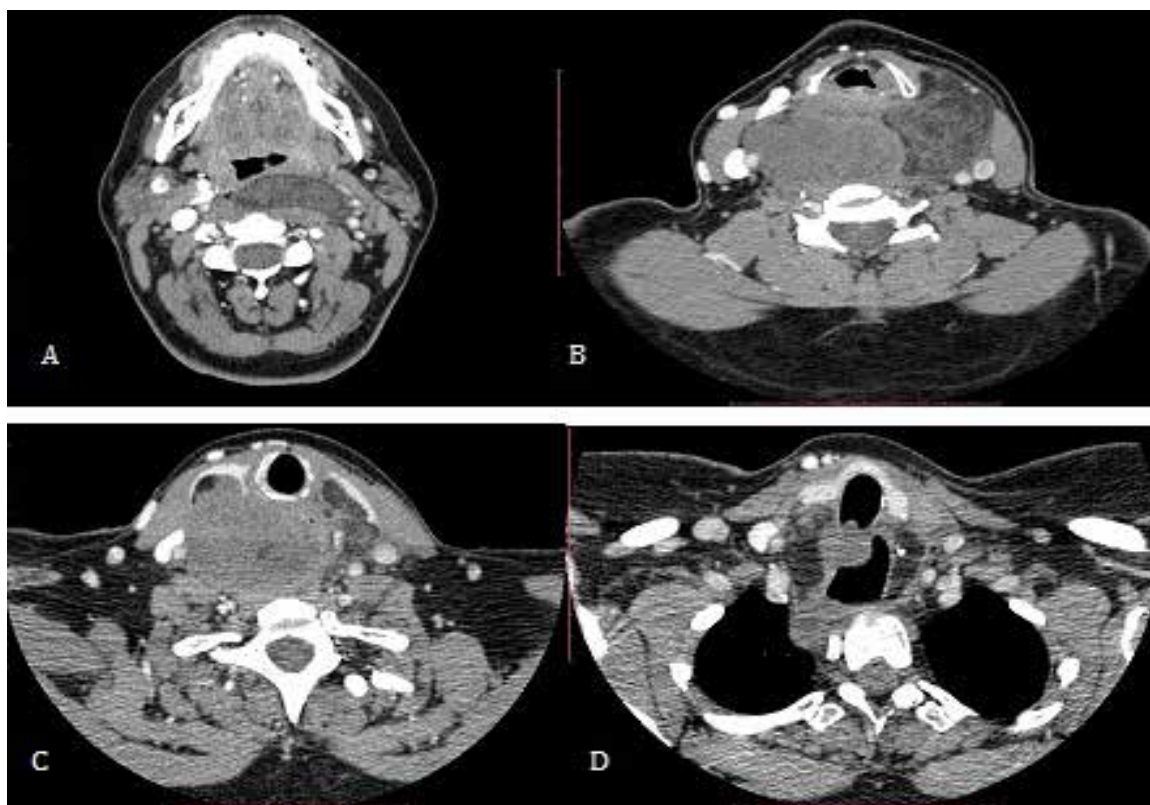


**Figura 1:** Radiografia de tórax em PA e perfil demonstrando alargamento mediastinal projetando-se em região paratraqueal direita (seta)



**Figura 2:** Esofagograma em AP, OPE e perfil demonstrando esôfago cervical afilado, deslocado ântero-lateralmente para esquerda. Afilamento persistente no terço médio do segmento torácico, com aspecto sugestivo de compressão extrínseca na parede posterior

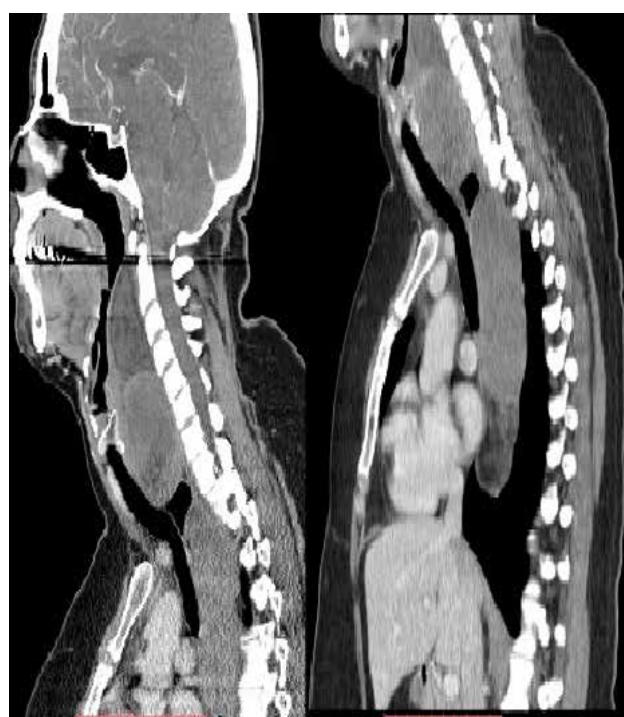




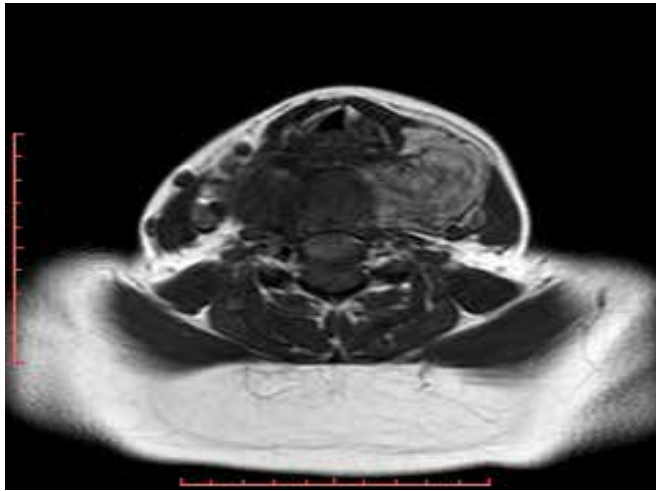
**Figura 3:** A: Imagem de TC, axial, fase pós contraste, evidenciando formação expansiva heterogênea no espaço retrofaríngeo; B: Componente sólido à direita e predominantemente lipomatoso à esquerda; C: Deslocando anteriormente a glândula tireoide; D: Pequeno foco de calcificação



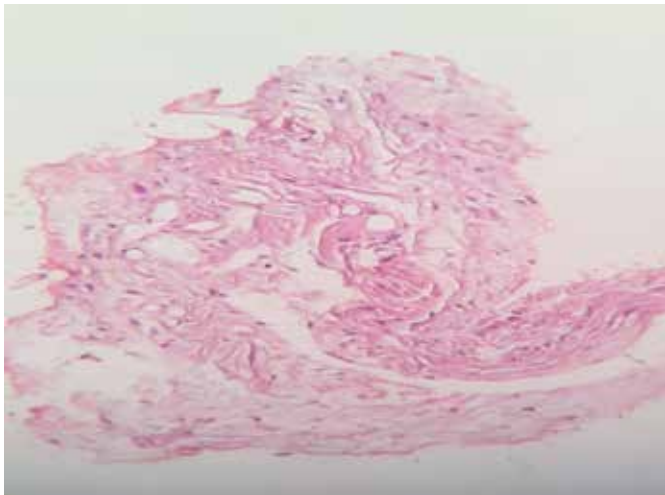
**Figura 4:** Imagem de TC, coronal, fase pós contraste, evidenciando formação expansiva heterogênea com maior componente lipomatoso cervical à esquerda



**Figura 5:** Imagem de TC, sagital, fase pós contraste, demonstrando formação expansiva heterogênea no espaço retrofaringeo, com limite superior no nível da articulação C1-C2, estendendo-se ao mediastino médio até o nível de T10, medindo cerca de 5,8 x 24,0 x 9,0 cm



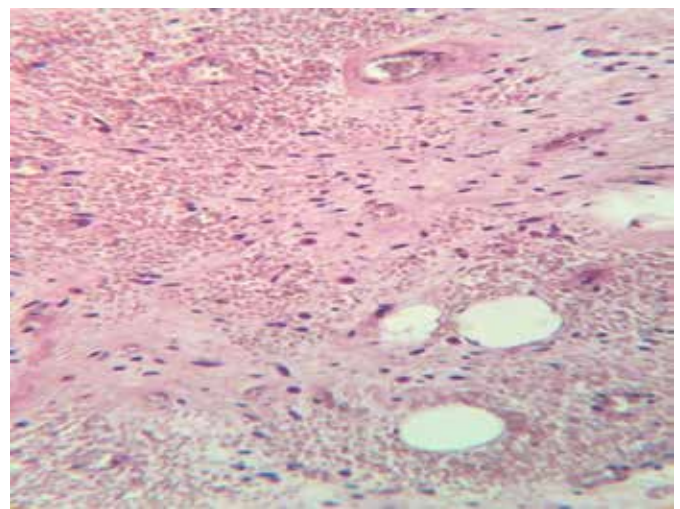
**Figura 6:** Imagem de ressonância magnética, axial, sem contraste



**Figura 7:** Corte histológico de fragmento de biópsia percutânea demonstrando neoplasia mesenquimal fusocelular com áreas de diferenciação lipomatosa (coloração com hematoxilina-eosina, magnificação x400)



**Figura 8:** Porção lipomatosa cervical ressecada, medindo cerca de 8,5 cm



**Figura 9:** Corte histológico da peça cirúrgica demonstrando neoplasia mesenquimal fusocelular com áreas de diferenciação lipomatosa (coloração com hematoxilina-eosina, magnificação x400). Material enviado para imuno-histoquímica fechando o diagnóstico em lipossarcoma do tipo dediferenciado

## REFERÊNCIAS

1. Gundelach, R., Ullah, R., Coman, S., & Campbell, K. Liposarcoma of the retropharyngeal space. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2005. 119(8), 651-654.
2. Ozawa, Hiroyuki et al. Liposarcoma of the retropharyngeal space: Report of a case and review of literature. *Auris Nasus Larynx*. 2007. Volume 34, Issue 3, 417 – 421.
3. Y. Wang, H. Shi. Dedifferentiated Liposarcoma of the Neck: CT Findings. *American Journal of Neuroradiology* Jan 2012, 33 (1) E4-E6.
4. He, Jian-Guo & Jiang, Hua & Yang, Bei-Bei & Lin, Peng-Fang. Liposarcoma of the retropharyngeal space with rapidly worsening dyspnea: A case report and review of the literature. *Oncology letters*. 2013. 5, 1939-1942.
5. O. Vella, A. Bequignon, F. Comoz, E. Babin. Retropharyngeal liposarcoma: A rare cause of dysphagia. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Volume 133, Issue 6, December 2016, Pages 429-430.
6. Ahmed Abdel Razek and Benjamin Y. Huang. Soft Tissue Tumors of the Head and Neck: Imaging-based Review of the WHO Classification. *RadioGraphics* 2011 31:7, 1923-1954.

## 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 descritas abaixo.

Todos os artigos, após aprovação dos editores, serão encaminhados para análise e avaliação dos revisores. Os comentários serão devolvidos aos autores para que possam utilizar as opiniões ali emitidas, se assim julgar necessário.

Após as correções sugeridas, o trabalho definitivo deverá ser reencaminhado a revista. Tendo o(s) revisor (es) e editores aprovado, será informado ao autor o número da revista em que será publicado.

A editoria se outorga o direito de fazer pequenas correções de idioma ou de digitação, sem qualquer mudança de sentido do escrito.

## SEÇÕES

A Revista Científica do IAMSPE tem 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 da Revista, escrito por um autor escolhido pela Editoria.

Até (2) duas laudas

### 3. ARTIGO ORIGINAL

Apresentação de pesquisas originais, não publicados anteriormente e devem conter os seguintes itens:

- Título (português e inglês);
- Resumo estruturado (português e inglês);
- Palavras-chaves (português e inglês) baseadas no DeCS da Bireme;
- Introdução;
- Objetivos;
- Metodologia;
- Resultados;
- Discussão;
- Conclusões;
- Referências (Metodologia Vancouver);
- Até 3000 palavras e 30 referências.



#### 4. REVISÃO DA LITERATURA

Representa a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de um tema. O melhor é usar a tecnologia das revisões sistemáticas e, se possível terminar por uma metanálise.

O título, resumo, palavras-chaves e referências bibliográficas deverão ter o mesmo formato descrito anteriormente.

Até c.3000 palavras e 50 referências.

#### 5. RELATO DE CASO

Apresentação de casos com interesse especial para o profissional com os devidos comentários fundamentados na literatura especializada.

Até 2 (duas) laudas.

O título, resumo, palavras-chaves e referências bibliográficas deverão ter o mesmo formato descrito anteriormente.

Até c.1000 palavras e 10 referências.

#### 6. RELATO DE CASO + REVISÃO DA LITERATURA

Apresentação de casos com interesse especial para o profissional. Devem vir acompanhados de análise da literatura especializada mais recente.

O título, resumo, palavras-chaves e referências bibliográficas deverão ter o mesmo formato descrito anteriormente.

Até c.3000 palavras e 30 referências.

#### EXIGÊNCIAS TÉCNICAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos ou Animais da Instituição onde 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;

- Termo de Consentimento e de Exclusividade para publicação na Revista Científica do IAMSPE;

- Texto, a não ser naqueles itens especificamente citados acima, redigido em português. Eventualmente, e de acordo com a Chefia Editorial, poderão ser publicados textos em inglês ou espanhol;

- Artigo em formato Word (arquivo.doc), 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 testes estatísticos utilizados.

- **FIGURAS (IMAGENS, GRÁFICOS, FOTOGRAFIAS E ILUSTRAÇÕES):** Máximo 2, devem ser citadas no texto e a numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos. Se as figuras já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor, constando na legenda da ilustração, a fonte original de publicação.

- **REFERÊNCIAS:** Metodologia Vancouver: Devem ser numeradas consecutivamente, e precisam também constar no texto na mesma ordem em que foram citadas ali identificadas com números arábicos. Para todas as referências, citar o máximo de três autores. Acima de seis, 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/>.