

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 - Planejamento organizacional hospitalar para a resposta à COVID-19
- Efetividade e efeitos colaterais dos antivirais de ação direta em pacientes acima de 60 anos
- Comparação entre as técnicas cirúrgicas de Karapandzic e Camille-Bernard na reconstrução de lábio inferior após ressecção de neoplasia
- Comparação entre preditores de resistência insulínica no diagnóstico de pré-diabetes
- Uso da pieloplastia videoassistida para tratamento dos estreitamentos da junção píélico ureterais
- Efeitos adversos cutâneos do rituximabe no tratamento da artrite reumatoide
- Infecção de corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmico
- Balanço hídrico positivo em pacientes críticos
- Hipotermia e anestesia
- Linfangioma cervico-mediastinal na infância
- Linfoma primário de cavidade pleural
- Uso do everolimo na hipoglicemia refratária em paciente com insulinoma metastático
- Síndrome de platipneia-ortodeóxia
- Craniofaringioma papilar
- 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)
Carlos N. Lehn (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)
Eduardo Sérgio Fonseca (UFPB)
Evandro de Souza Portes (Endocrinologia)
Fabiano R. Ribeiro (Ortopedia e Traumatologia)
Fabio Akira Suzuki (Otorrinolaringologia)
Flavia de S. Gehrke (Biologia Molecular/FMABC)
Gilmara Silva Aguiar Yamaguchi (CEDEP)
Gizelda M. da Silva (HCOR)
Helenilce de Paula Fiod Costa (Neonatologia)
Hudson Ferraz e Silva (Ginecologia e Obstetrícia)

Jaques Waisberg (Gastroclínica/FMABC)
José Alexandre de S. Sittart (Dermatologia)
Jose Marcus Rotta (Neurocirurgia)
Kioko Takei (Laboratório Clínico)
Leonardo Piovesan Mendonça (Geriatria)
Luiz Augusto Freire Lopes (Mastologia/HU-UFGD)
Luis Augusto Seabra Rios (Urologia)
Luiz Henrique de Souza Fontes (Endoscopia)
Maria Angela de Souza (Nutrologia)
Maria Goretti Sales Maciel (Cuidados Paliativos)
Maria Lucia Baltazar (Psiquiatria)

Mariana Silva Lima (Pneumologia)
Mauricio de Miranda Ventura (Geriatria)
Mônica Paschoal Nogueira (Ortop. Traumatologia)
Quirino C. Meneses (Cirurgia Pediátrica)
Reginaldo G. C. Lopes (Ginecologia e Obstetrícia)
Ricardo Vieira Botelho (Neurocirurgia)
Rui Manoel Povia (Cardiologia/UNIFESP)
Sergio Kreimer (Hemodinâmica)
Silvio Martinelli (Clínica Obstétrica/FMUSP)
Ula Lindoso Passos (Radiologia)
Thais Guimarães (Moléstias Infecciosas)
Xenofonte Paulo Rizzardi Mazini (UNITAU)

REVISORES

Adriana Bortolai (Laboratório Clínico)
Alexandre Inacio C. de Paula (Laboratório Clínico)
An Wan Ching (Cirurgia Plástica e Queimados)
Audrey Cristina Fioretti (Enfermagem)
Benedito Jorge Pereira (Nefrologia)
Carlos N. Lehn (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)
Fábio Papa Taniguchi (Cirurgia Cardíaca)
Hélio Begliomini (Urologia)

Jose Marcus Rotta (Neurocirurgia)
Maria Luiza Toledo L.F. Rocha (Gin. e Obstetrícia)
Maria Raquel Soares (Pneumologia)
Maria Vera Cruz de O. Castellano (Pneumologia)
Marisa T. Patriarca (Ginecologia e Obstetrícia)
Mary Carla Estevez Diz (Nefrologia)
Mauro Sergio Martins Marrocos (Nefrologia)

Raquel Arruda Martins (Ginecologia e Obstetrícia)
Regina Célia Carlos Tibana (Pneumologia)
Reginaldo G. C. Lopes (Ginecologia e Obstetrícia)
Roberto Bernd (Clínica Médica)
Sérgio Roberto Nacif (Pneumologia)
Simone Ferro Pátaro (Serviço Social)
Ula Lindoso Passos (Radiologia)
Thais Guimarães (Moléstias Infecciosas)

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

Editorial	v
Editorial, adendo	vi
Opinião do Especialista	
• Planejamento organizacional hospitalar para a resposta à COVID-19	7
<i>Hospital organizational plan to respond to COVID-19</i>	
André Tadeu Sugawara, Andrea Lucia Silva Ladeira de Almeida, Augusto Yamaguti, Thais Guimarães, Cristiane Bitencourt Dias, Lilia Azzi Collet da Rocha Camargo, Kátia Antunes	
Artigo Original	
• Efetividade e efeitos colaterais dos antivirais de ação direta em pacientes acima de 60 anos	15
<i>Effectiveness and side effects of direct acting antivirals in patients over 60 years</i>	
Alexandre Fernandes Adami, Durval Alex Gomes e Costa	
• Comparação entre as técnicas cirúrgicas de Karapandzic e Camille-Bernard na reconstrução de lábio inferior após ressecção de neoplasia	23
<i>Comparison between Karapandzic and Camille-Bernard surgical techniques in lower lip reconstruction after neoplasia resection</i>	
Andressa Gomes Mussi, Rodrigo Moreira Holcman, Priscila Teles Archanjo Neves, Vitor Nunes Santos, Aline Pacheco de Rezende, Helio Kyoto Maebayashi	
• Comparação entre preditores de resistência insulínica no diagnóstico de pré-diabetes	27
<i>Comparison between predictors of insulin resistance in the diagnosis of pre-diabetes</i>	
Carolina Pereira dos Santos, Cristiane Bitencourt Dias	
• Uso da pieloplastia videoassistida para tratamento dos estreitamentos da junção píélico ureterais	33
<i>Use of video assisted pieloplasty for treatment of ureteropelvic junction obstruction</i>	
Alana Parteli, Leonan Tavares Galvão	
• Efeitos adversos cutâneos do rituximabe no tratamento da artrite reumatoide	37
<i>Adverse skin effects of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis</i>	
Izaura Tereza Silva Guedes, Victor Gurgel Freire Nogueira, Rina Neubarth Giorgi, Roberta de Almeida Pernambuco	
• Infecção de corrente sanguínea por Klebsiella pneumoniae resistente a cabapenêmico	41
<i>Bloodstream infection by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae</i>	
Bianca Silva Pedroso, Rosa Maria Barbosa, Thais Guimarães	
Revisão de Literatura	
• Balanço hídrico positivo em pacientes críticos	52
<i>Positive water balance in critical patients</i>	
Guilherme Aquarone Salzstein, Pedro Fernandes Cardoso, Fernando Marcelo Ignacio, Leandro Sousa Rosa	
• Hipotermia e anestesia	60
<i>Hypothermia and anesthesia</i>	
Gabriela Pereira Molina, João Manoel Silva Júnior	
Relato de Caso	
• Linfangioma cervico-mediastinal na infância	66
<i>Cervico-mediastinal lymphangioma approach in childhood</i>	
Giovanna de Faria Alvim Pereira, Leonan Tavares Galvão, Quirino Cavalcante e Meneses	
• Linfoma primário de cavidade pleural	72
<i>Primary pleural lymphoma</i>	
Isabela Maggioni Holz, Ricardo Milinavicius	
Relato de Caso e Revisão de Literatura	
• Uso do everolimo na hipoglicemia refratária em paciente com insulinoma metastático	78
<i>Use of everolimus in refractory hypoglycemia of patient with insulinoma</i>	
Ana Mari David Fernandes, Ricardo Ayello Guerra	
• Síndrome de platipneia-ortodéoxia	84
<i>Platypnea-orthodeoxia syndrome</i>	
Alexis Carvalho Hooper, Luma Mendes Brito, Soraia Rachid Youssef de Campos	
Aprendendo com a Imagem	
• Craniofaringioma papilar	88
<i>Papillary craniopharyngioma</i>	
Renato Marrach de Pasqual, José Alano Costa de Oliveira Júnior, Herbert Franchi Teixeira Andreghetto, Gladstones Mattar, Renato Sartori de Carvalho	
Orientação aos Autores	90

Pandemia de coronavírus. Tempos melancólicos.

Pessoas perdendo seus entes queridos ou vendo-os adoecer de forma grave. Empregos sendo reduzidos. Cidades fechadas, silêncio. Vazio.

No meio dessa fatalidade há gente que se arrisca, trabalha pelo bem de outros, tenta salvar vidas. A mídia séria esforça-se por levar informações confiáveis, batalha para que as pessoas sigam as recomendações dos órgãos oficiais de saúde.

Esta Revista é editada dentro de um grande hospital. Aqui as pessoas convivem com o risco de se contaminar dia após dia. Elas estão desde as áreas mais contaminadas até as esferas administrativas. Protegem-se da melhor maneira possível. Ainda assim muitos foram tragados pelo tsunami viral.

De qualquer forma dia após dia estão em seus postos. A crença de que salvar a vida tornou-se missão indeclinável, quase sagrada.

A todos os que lutam contra o inimigo invisível a Editoria da Revista declara seu reconhecimento, presta sua solidariedade e deseja que passada a tormenta possam estar saudáveis e com a sensação do dever cumprido.

Umberto Gazi Lippi
Núcleo de Apoio à Pesquisa

Nestes tempos difíceis de pandemia da COVID-19 muitas atividades que não estejam diretamente ligadas a preservar a saúde e a salvar vidas perdem seu tempo certo de execução. Isto é particularmente verdade em um grande hospital, destino final de grande número de portadores da moléstia. Essa é a razão de ter atrasado o lançamento deste número da Revista Científica. Mesmo agora, seu lançamento deve-se à boa vontade e ao esforço de nossos colaboradores. Pedimos escusas aos nossos leitores e registramos que estaremos envidando os maiores esforços para que tudo volte à normalidade e que os próximos exemplares sejam lançados nos períodos previstos.

Os editores

André Tadeu Sugawara¹, Andrea Lucia Silva Ladeira de Almeida¹, Augusto Yamaguti¹, Thais Guimarães¹, Cristiane Bitencourt Dias¹, Lilia Azzi Collet da Rocha Camargo¹, Kátia Antunes¹

Planejamento organizacional hospitalar para a resposta à COVID-19

Hospital organizational plan to respond to COVID-19

Opinião do Especialista

1. Publicação multiprofissional do Comitê de Resposta à COVID 19 do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: As recomendações da Organização Mundial da Saúde (WHO) são claras quanto à conduta nos casos de infecção pelo coronavírus e como os países devem se organizar. Mas, faltam exemplos práticos de como os serviços de saúde podem implantar essas diretrizes. Diferentemente das publicações centradas no tratamento ou na epidemiologia, este artigo mostra como organizar um hospital geral que precisa concomitantemente responder ao mal causado pelo vírus e às outras demandas de saúde. **Objetivo:** Relatar o processo de organização de uma estrutura hospitalar em um país em desenvolvimento. **Métodos:** Foram usadas as recomendações da WHO para a infecção pelo vírus em pauta, hoje denominada COVID-19, associada ao treinamento de pessoas, fornecidas pelas diretrizes de dispensação de produtos assistivos da WHO no planejamento e organização da infraestrutura e recursos humanos. **Resultados:** Criação de estruturas temporárias limpas e potencialmente contaminadas pela COVID-19, para que fossem mantidos os atendimentos para pacientes em que o atraso ou postergação do diagnóstico ou tratamento significasse risco de morte. Ao mesmo tempo, casos suspeitos ou confirmados tiveram todas as necessidades apropriadamente tratadas em áreas potencialmente contaminadas. A mesma lógica dividiu a força de trabalho: funcionários com fatores de risco para gravidade da COVID-19 foram alocados nas áreas limpas (não potencialmente contaminados por COVID-19), como Telemedicina, ambulatórios e enfermarias. Aqueles sem fatores de risco trabalharam nas áreas potencialmente contaminadas: Gripário, Pronto-Socorro, UTIs e Covidários. Os suprimentos, os recursos humanos e a infraestrutura física foram aumentados e estocados com sistemas para prevenção de saques e ataques. **Conclusão:** As equipes sucumbem por falta de suprimentos, deserção, violência e adoecimento. E, protegê-las para que respondam concomitante e apropriadamente às demandas coexistentes às da COVID-19, num meio com barreiras físicas e atitudinais é um desafio vencido, seguindo critérios da WHO.

Descritores: Infecções por Coronavírus; Objetivos organizacionais; Política de saúde; Planejamento e administração em saúde

ABSTRACT

Introduction: The recommendations of the World Health Organization (WHO) are clear about how to conduct cases and how countries should organize themselves. However, practical examples of how health services can implement these guidelines are lacking. Unlike publications focusing on treatment or epidemiology, this article shows how to organize a general hospital that needs to respond to COVID-19 and other health demands at the same time. **Objective:** Report the process of organizing a hospital structure in a developing country. **Methods:** WHO recommendations for COVID-19 are used, associated with the training of people provided by the WHO assistive product dispensing guidelines in the planning and organization of infrastructure and human resources. **Results:** Creation of clean temporary structures for patients potentially contaminated by COVID-19, so that care was maintained for patients in which the delay or postponement of diagnosis or treatment meant a risk of death. At the same time, suspected or confirmed cases for COVID-19 have had all of their needs properly addressed in potentially contaminated areas. The same logic divided the workforce: employees with risk factors for the severity of COVID-19 were allocated to the clean areas (not potentially contaminated by COVID-19): Telemedicine, Outpatient and Wards. Those without risk factors worked in potentially contaminated areas: Flu-clinic, Emergency rooms, ICUs and Covid-clinic. Supplies, human resources and the physical infrastructure have been increased and stocked with systems to prevent looting and attacks. **Conclusion:** Teams succumb to lack of supplies, desertion, violence and illness. And, protecting them so that they respond concomitantly and appropriately to the coexisting demands to those of COVID-19, in an environment with physical and attitudinal barriers is a challenge overcome, following WHO criteria.

Keywords: Coronavirus infections; Organizational objectives; Health policy; Planning and management

Data de submissão: 29/04/2019

Data de aceite: 03/05/2020

Correspondência:

André Tadeu Sugawara

Comitê de Resposta à COVID 19 do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 2º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: andre.sugawara@gmail.com

Trabalho realizado:

Comitê de Resposta à COVID 19 do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A pandemia COVID-19 é uma emergência de saúde pública que rapidamente se propaga e expõe a robustez de alguns sistemas de saúde e as fragilidades de outros¹. Do início na China, para a migração do epicentro da Europa para as Américas, assistimos as dificuldades e facilidades de implantação das respostas².

À ela se juntam a crise humanitária pré-existente, a má governança, a desigualdade social, os sistemas de saúde sobrecarregados e não universais, a desconfiança pública, a violência, problemas crônicos de moradias, alimentação, saneamento e higiene³.

Epidemias habitualmente diminuem o acesso à saúde, especialmente dos mais vulneráveis (mulheres, crianças, idosos e pessoas com deficiência)⁴⁻⁵. Além disso, os serviços podem ser interrompidos por ataques às instalações, falta de suprimentos (saques, escassez ou desperdício) ou de recursos humanos (adoecimento ou deserção da profissão)³. Mas as outras doenças e traumas não cessam e as pessoas continuam precisando de tratamentos, complicando ainda mais o cenário⁴.

Em nosso meio, as opiniões sem embasamento crítico e *fake news* criaram desespero e medo, que motivaram saques de equipamentos de proteção individual (EPIs) dos estoques e diminuição na força de trabalho por demissão voluntária ou pedidos de afastamento do trabalho, dificultando a implantação das estratégias^{6,7}.

As recomendações da Organização Mundial da Saúde (WHO) são claras quanto à conduta nos casos e como os países devem se organizar⁸. Mas, faltam exemplos práticos de como os serviços de saúde podem implantar estas diretrizes. Diferentemente, das publicações centradas no tratamento ou na epidemiologia, este artigo mostra como organizar um hospital geral que precisa concomitantemente responder ao COVID-19 e às outras demandas de saúde.

Este artigo relata o passo-a-passo de como organizar um serviço de saúde para atender simultaneamente a COVID-19 e as demandas cujo atraso no diagnóstico ou tratamento pode significar ameaça à vida, especialmente importante para regiões de poucos recursos que não poderão dispor de estruturas dedicadas exclusivamente à COVID-19.

OBJETIVO

Relatar a organização de um serviço de saúde para a resposta à COVID-19.

MÉTODOS

Este estudo de caso foi baseado na organização do Hospital do Servidor Público Estadual, um hospital-escola privado, com 5 mil funcionários, 600 leitos de internação, 82 leitos de UTI, 39 leitos de hospital-dia, que realiza 60.000 consultas ambulatoriais ao mês, responsável por 1,3 milhão de vidas, com mediana etária de 60 anos de vida.

Foram incluídos os processos hospitalares relacionados à resposta à COVID-19, sendo excluídos aqueles que não interagiam com o assunto da pandemia.

O planejamento organizacional e os protocolos de atendimento foram estabelecidos pela Comissão de Infecção Hospitalar conjuntamente com um Comitê de Resposta à COVID-19, apoiados nas recomendações da WHO e na melhor evidência científica disponível na literatura.

O objetivo do hospital era criar um ambiente seguro para que profissionais, pacientes, fornecedores e partes interessadas respondessem de forma segura à pandemia.

A resposta foi dividida em 4 fases (Vigilância, Preparação, Resposta e Recuperação)^{3,9}, conforme a figura 1.

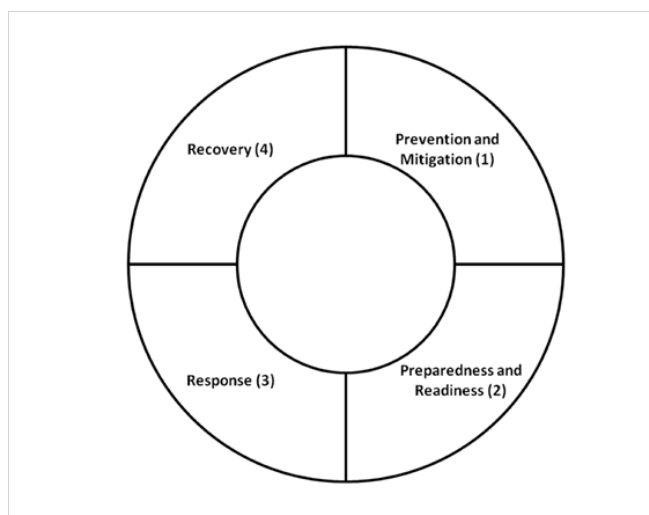


Figura 1: Ciclo das fases de ações da resposta à COVID-19

1. Prevenção e Mitigação

Relacionou-se a tudo que antecedeu, com vistas a prevenir ou diminuir o impacto da crise no hospital.

2. Preparação e prontidão

Relacionou-se ao preparo de todos os recursos, materiais e humanos, para responder à COVID-19.

3. Resposta

É a fase das ações propriamente dita, que estamos vivendo, sempre baseada na melhor recomendação científica.

4. Recuperação

É o momento de retornar ao estado anterior ou de construir para um retorno melhor. As bases da recuperação estão postas desde a fase 1. Compreende o retorno do hospital às suas condições prévias.

RESULTADOS

A informação sobre a proximidade da pandemia foi alertada pela literatura e foi criado um Comitê de Resposta à COVID-19 no HSPE para planejar e implantar as ações, que aconteceram simultaneamente, apesar de

didaticamente separadas nas fases de resposta para facilitar o entendimento:

1. Prevenção e Mitigação

Em nossa realidade, a pandemia do COVID-19 coincidirá com aumento dos casos de sarampo e influenza. Assim, a situação vacinal das equipes e dos pacientes foi atualizada através de postos hospitalares, *drive-thru* ou em domicílio.

Houve treinamento prático em grupos pequenos sobre as recomendações sanitárias, englobando os diferentes estilos de aprendizagem.

Os atendimentos de situações sem gravidade foram progressivamente diminuídos para permitir o isolamento social dos pacientes e liberação de equipes e infraestrutura para resposta à pandemia.

A força de trabalho foi classificada em Fatores de Risco Positivo e Negativo para gravidade da COVID-19, com o intuito de alocação em áreas destinadas ao atendimento de casos ou suspeitos de COVID-19 (potencialmente contaminadas) ou limpas.

2. Preparação e Prontidão

A resposta à situação poderia ser interrompida por questões de suprimentos ou força de trabalho, e as ações priorizaram esses dois aspectos. Incluiu a infraestrutura, o desenho dos protocolos de atendimento, o abastecimento dos estoques de suprimentos, preparo e capacitação das equipes (assistenciais administrativas e de apoio).

2.a. Preparação da área física

Todas as entradas hospitalares passaram a ter uma triagem de temperatura corporal e de perguntas sobre sintomas da COVID-19 para pacientes e funcionários. Aqueles com sintomas gripais foram encaminhados a uma área chamada Gripário, que atende urgências e emergências de todos aqueles com sintomas gripais.

Aqueles sem sintomas são encaminhados para áreas limpas de atendimento (consultas eletivas, quimioterapia, radioterapia, exames, etc) ou de emergência/urgência (pronto-socorro), conforme suas necessidades.

A porta de entrada para quem está com sintoma gripal é sempre o Gripário, independentemente dessa ser a queixa principal. Neste local, há toda a infraestrutura de atendimento.

Os funcionários sem sintomas gripais são encaminhados aos vestiários para troca de roupas. Esta medida foi adotada por questões sanitárias, identificação de pessoal e segurança, pois em nosso meio persistem relatos de agressão a profissionais da saúde. Dessa forma, os funcionários trocam suas roupas civis por privativas e ao final do turno de trabalho, retornam com suas roupas cotidianas para casa, impedindo a identificação como profissional da saúde.

A partir da identificação de pessoas com e sem sintomas gripais, a infraestrutura precisou permitir a manutenção desta classificação, em áreas limpas e potencialmente contaminadas, e foram criadas 4 estruturas temporárias:

- Prédio dos Funcionários (Vestiários)
- Prédio Hospitalar
- Prédio Ambulatorial
- Prédio da Telemedicina

O prédio Hospitalar contém o pronto-socorro, as unidades de internação, as Unidades de Tratamento Intensivo (UTI), os Centros Obstétrico e Cirúrgicos. Essas áreas foram fisicamente divididas, através de barreiras físicas, em limpas ou sujas, conforme o potencial de contaminação pela COVID-19. O pronto-socorro para atendimento das pessoas com síndrome gripal foi chamado de Gripário, as unidades de internação, UTI, Centro Cirúrgico e Obstétrico ganharam o sufixo - Covidário/ Covid - para identificar os procedimentos de segurança a serem adotados pelas equipes.

Os prédios dos Funcionários, Ambulatorial e Telemedicina são considerados limpos, com triagem de febre e sintomas na entrada. Desta forma, há áreas destinadas aos pacientes sem síndrome gripal e outra para aqueles com suspeita ou confirmação de COVID, conforme a figura 2.

	Área limpa	Áreas potencialmente contaminadas, ou sujas
	Estrutura pré-existente	Estrutura temporária
Tipo de Atendimento	Pessoas sem febre ou síndrome gripal	Pessoas com síndrome gripal
Urgência ou emergência	Pronto-socorro geral adulto e infantil	Gripário
Ambulatorial	Ambulatório	
Cirurgias	Centro cirúrgico	Centro Cirúrgico-Covidário
UTI*	UTI geral	UTI-Covidário
Internação	Geral	Covidário
Centro obstétrico	Geral	COVID

Figura 2: Quadro de distribuição das áreas de atendimento limpa e potencialmente contaminadas por COVID-19.

*UTI, unidade de tratamento intensivo

Com a redução dos atendimentos ambulatoriais, as especialidades foram agrupadas para direcionar as equipes de limpeza, segurança e as administrativas, além de médicos, enfermeiros, nutricionistas, assistentes sociais, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e psicólogos para as áreas de atendimento COVID-19.

O Ambulatório e a Telemedicina apresentam o objetivo da resolutividade, não gerando demandas ao Pronto-Socorro ou Gripário. Ambas têm ao seu alcance toda a gama de exames laboratoriais, imagenológicos, equipes de desospitalização para pequenos procedimentos domiciliares (troca de sondas, antibióticos, curativos).

Estas 4 áreas Gripário-PS-Ambulatório-Telemedicina funcionaram como uma engrenagem. Se os 2 últimos não são efetivos, os pacientes procurarão as 2 primeiras, que sobrecarregadas acabam sucumbindo, sendo necessária a convocação de profissionais do Ambulatório e Telemedicina para atuarem nas linhas de frente de atendimento a COVID-19.

Todas as estruturas interagem da mesma forma e lógica de dar suporte a todas as áreas de atendimento à COVID-19: suprimentos, limpeza, segurança, laboratório, unidades de internação, unidades de tratamento intensivo, equipes de atendimento domiciliar, nutrição e dietética.

A força de trabalho (assistenciais, administrativos e de apoio) foi dividida em 4 categorias conforme a área de atuação (ambulatorial e hospitalar) e presença de fator de risco para COVID-19 (positivo ou negativo).

A equipe ambulatorial, fator de risco negativo, foi alocada na estrutura Ambulatório, localizada em área limpa. A equipe ambulatorial ou hospitalar, com fator de risco positivo, foi alocada na Telemedicina (sem contato presencial com pacientes ou público).

A equipe hospitalar, fator de risco negativo, foi alocada para atuação nas áreas

de internação hospitalar geral, Pronto-Socorro Geral ou Pronto Socorro para pacientes com síndrome gripal (Gripário), unidades de tratamento intensivo geral ou unidades de tratamento intensivo para COVID, unidades de internação geral (para pacientes sem síndrome gripal) ou unidades de internação para pessoas com suspeita ou confirmação de COVID-19 (Covidário).

Desta forma, foram criadas áreas isoladas sem contato físico com pacientes, áreas de contato com pacientes sem síndrome gripal, áreas de atendimento de pacientes com suspeita ou confirmação da COVID-19. Possibilitando que o recurso humano também fosse protegido conforme seu perfil de risco.

2b. Preparação das equipes

Para mobilização e motivação das equipes foram utilizadas as técnicas de gerenciamento de pessoas descritas no ToT-WSTP-WHO, Kenya-2010^{10,11} na teoria de aprendizado de adultos de Kolb^{12,13} e nas bases da neurociência para o aprendizado^{14,15}.

Pela Teoria de Kolb, existem diversas maneiras de aprender, dependendo de como as pessoas percebem a realidade e a processam, ou seja, a informação não é captada da mesma forma por todos. Alguns a processam e se põem em ação e outros, refletem sobre o que observam. Os primeiros são multitarefa e se não forem desta forma ficarão entediados e desestimulados. Os segundos se concentram em uma só tarefa, lidam muito bem com regras e teorias. Essas duas características definem quatro estilos de aprendizagem:

- Fazedores: são sujeitos que agem e geralmente em uma multiplicidade de tarefas; preferem trabalhar em equipes, focam nos resultados. Assumem riscos e são resilientes às circunstâncias;

- Assimiladores: ou conceitualizadores, são os criadores de teorias e ajudam a definir problemas;

- Divergentes: ou criativos, analisam o conjunto, preferem trabalhar em equipe, de forma empática, emocional e espirituosa;

- Convergentes: ou focados, dedicados a uma só tarefa. Precisam da aplicação prática das ideias para testar teorias ou resolver problemas. São excepcionais em situações onde há um único caminho para sua resolução.

Todos os estilos coexistem, mas há um estilo preferencial, e conforme a situação as pessoas preferem um, ou uma mescla deles. Como a COVID-19 é uma situação nova é importante detectar estes estilos de forma rápida para prover o treinamento e posto de trabalho mais apropriados.

Conhecimento fortalece pessoas para fazerem o que precisa ser feito, e a melhor forma de promover isso é a assertividade e informação correta. Para lidar com o excesso de informações sem embasamento científico que circulam em nosso meio, foi promovido o pensamento crítico (verdade científica, livre de preconceitos, vieses, distorções ou má interpretações) acerca das condutas a serem adotadas.

A atenção é seletiva, e pessoas desatentas não aprendem ou não executam o que precisa ser feito da maneira e sequência corretas, se expondo a riscos. Dessa forma, é necessário envolvê-las em propósitos próprios que as façam se interessar em assuntos significantes para suas vidas, através de técnicas que aumentam a motivação intrínseca (mobilização da pessoa para fazer algo que realmente quer fazer), baseando as ações nos itens abaixo:

1. Engajar as pessoas para um bem comum, que o trabalho ou tarefa traga uma satisfação pessoal verdadeira e não somente dinheiro, ou o pensamento “faço para não ser punido, demitido, etc.”;

2. Fazer as pessoas entenderem qual o papel do trabalho delas para uma consequência benéfica na resposta COVID;

3. Mostrar real interesse em suas causas e nas pessoas (pacientes, famílias e liderados);

4. Reconhecer o trabalho bem feito, pois as pessoas que se sentem reconhecidas em suas competências se sentem mais confiantes e parte do todo;

5. Promover hábitos e condutas corretas que fomentem o aprendizado por cópia formando multiplicadores pela comunicação verbal e não verbal;

6. Formar uma comunidade com senso de conexão com a causa, e pessoas conectadas em grupo se sentem mais motivadas: “Se elas estão juntas elas agem juntas”.

7. Atenção, pois o melhor engajador pode estar ao seu lado e é preciso reconhecer, agradecer e promover este papel a esta pessoa.

2c. Preparação de suprimentos

Foram realizados estoques de Equipamentos de Proteção Individual (EPI), medicamentos, alimentos, oxigênio, ventiladores, macas, camas, bombas de infusão, exames e materiais arrolados pela WHO como necessários ao tratamento da COVID-19.

3. Resposta

Sempre baseada em protocolos de atendimentos fundamentados pelas recomendações da WHO e melhor evidência científica disponível. Foram feitos direcionamentos internos para que intubação, acesso central e cateteres fossem realizados pelas pessoas mais experientes agrupadas em um Time de Resposta Rápida.

O recurso humano de infectologistas é escasso e para preservar a força de trabalho e mantê-los por maior tempo possível nas linhas de frente, foram constituídas equipes com outros médicos sob sua liderança para que todos os casos confirmados ou suspeitos fossem conduzidos ou discutidos por um infectologista. Os médicos de diferentes especialidades sob sua supervisão realizam trabalho de prescrição,

evolução, monitorização, solicitação e checagem de exames, discussão, comunicação com famílias e partes interessadas, atestados de óbito e alta.

Espera-se que a pandemia gere traqueostomias, gastrostomias, síndrome do imobilismo, úlceras por pressão, deficiências, contraturas e deformidades musculoesqueléticas. Assim todos os pacientes dispõem de atendimento de fisioterapia respiratória, motora, cuidados da Enfermagem, Terapia Ocupacional, Nutrição e Psicologia de forma apropriada.

Foi criada também uma equipe com psicólogos, médicos e paliativistas para manter as famílias informadas sobre os casos internados e determinar medidas proporcionais apropriadas aqueles que não apresentavam prognóstico de sobrevivência pelas doenças e condições prévias (neoplasias e condições de terminalidade).

4. Recuperação

O processo de recuperação acontece desde o início (com a prevenção) até a fase de resposta. E, dependerá do tanto de sequelas ou complicações que os pacientes, equipe e infraestrutura adquirirão. É importante o suporte para todos.

DISCUSSÃO

A resposta ao COVID-19 é um dos maiores desafios da atualidade, principalmente para o Mundo Ocidental¹⁶. O relato deste processo organizacional ganha importância quando a falta de experiência para lidar com o novo, as informações desconhecidas e o pânico rondam a população.

Organizar a infraestrutura e as pessoas é o primeiro passo para se poder planejar e organizar a fase de resposta e depois a recuperação⁹.

Pessoas percebem a desorganização institucional e passam a agir de forma autônoma, não cuidando do patrimônio, dos suprimentos

e desertando da força de trabalho, comprometendo a fase de resposta¹⁷.

Todos precisam de resiliência e adaptação ao que está acontecendo, mas as equipes de saúde têm um valor adicional nesta crise COVID, pois precisam estar centradas, calmas e passar segurança de suas ações não somente para os pacientes, mas também para seus familiares que estão amedrontados com as chances de infecção e óbito¹⁸.

Problemas estruturais crônicos e insatisfação das equipes precisam ceder lugar para a resolutividade, e bem coletivo¹⁹. Todos estão envolvidos e precisam funcionar como uma engrenagem mecânica de um velho relógio em que um depende do outro, num mundo que acordará desta pandemia com a IV Revolução Industrial consolidada. Locais com poucos recursos, precisam de exemplos de como se organizar e este relato poderá ser o gatilho inicial para a ação local.

CONCLUSÃO

Locais sem tradição de resposta a crises, desastres ou guerras precisam organizar e preparar a infraestrutura e os recursos humanos para que respondam coletivamente de forma organizada a COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Responding to community spread of COVID-19. 2020; (March): 1–6.
2. Lai C-C, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Ko W-C, Hsueh P-R. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Apr; 55 (4): 105946. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857920300960>

3. UNDCO and WHO. Strategic Preparedness and Response Plan on COVID-19 by WHO. Print Geneva, Switzerland [Internet]. 2020; (12 February): 20. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/strategic-preparedness-and-response-plan-for-the-new-coronavirus>
4. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020.
5. Stillman MD, Capron M, Alexander M, Di Giusto ML, Scivoletto G. COVID-19 and spinal cord injury and disease: results of an international survey. *Spinal Cord Ser Cases* [Internet]. 2020 Dec 15;6(1):21. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41394-020-0275-8>
6. World Health Organization (WHO). Minimum requirements for infection prevention and control programmes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. p. 1–70. Available from: <http://apps.who.int/iris>.
7. The Sphere. The Sphere Handbook: Humanitarian Charter and Minimum Standards in Humanitarian Response. CHS Alliance, Sphere Association and Groupe URD. 2018.
8. World Health Organization. National capacities review tool for a novel coronavirus (nCoV). 2020;1–5.
9. Agarwal A, Nagi N, Chatterjee P, Sarkar S, Mourya D, Sahay R, et al. Guidance for building a dedicated health facility to contain the spread of the 2019 novel coronavirus outbreak. *Indian J Med Res* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ijmr.org.in/preprintarticle.asp?id=280781;type=0>
10. Sugawara AT, Ramos VD, Tsukimoto DR, Pedrosa TD, Battistella LR. Building the capacity of wheelchair service providers in the state of Sao Paulo, Brazil. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. 2018 Jul; 61: e529. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877065718313058>
11. World Health Organization. WHO Wheelchair Service Training Package. World Heal Organ. 2013;
12. McLeod S. Kolb - Learning Styles. *Simply-Psychology*. 2010;
13. Stice JE. KOLB LEARNING-STYLE INVENTORY. In: *Proceedings - Frontiers in Education Conference*. 1986.
14. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. THE PLASTIC HUMAN BRAIN CORTEX. *Annu Rev Neurosci*. 2005;
15. Rocha E, Costa B, Ferreira I, Fregni F. Neural Basis of Learning. *Rev Med*. 2018;
16. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Apr 7]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20301774>
17. Young H, Harvey P. The Sphere Project: The Humanitarian Charter and Minimum Standards in Disaster Response: Introduction. *Disasters* [Internet]. 2004 Jun;28(2):99–99. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.0361-3666.2004.00245.x>
18. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2020 Apr 7]; Available from: <http://e-cep.org/journal/view.php?doi=10.3345/cep.2020.00493>
19. Batniji R, Van Ommeren M, Saraceno B. Mental and social health in disasters: Relating qualitative social science research and the Sphere standard. *Soc Sci Med* [Internet]. 2006 Apr; 62 (8): 1853–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0277953605004685>

Alexandre Fernandes Adami¹, Durval
Alex Gomes e Costa¹

Efetividade e efeitos colaterais dos antivirais de ação direta em pacientes acima de 60 anos

Effectiveness and side effects of direct acting antivirals in patients over 60 years

Artigo Original

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

RESUMO

Introdução: A hepatite crônica pelo HCV é um grande problema de saúde no mundo. Em 2015 foram registrados 1,75 milhões de novas infecções, o que totalizou 71 milhões de pessoas infectadas. No Brasil foram diagnosticados 331.855 casos com o maior percentual de diagnóstico na faixa etária de 55 a 59 anos de idade (1999-2017) e responsável por 50.179 óbitos (2000-2016). O tratamento com os antivirais de ação direta revolucionou a história natural da doença, com alta efetividade e poucos efeitos colaterais. O Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, é considerado amigo do idoso e tem foco na população acima de 60 anos, onde as comorbidades e o uso de diversas medicações são frequentes. **Objetivo:** Observar a resposta virológica sistemática e a taxa de efeitos colaterais em pacientes acima de 60 anos. **Métodos:** Estudo retrospectivo com levantamento de dados do prontuário de 109 pacientes acima de 60 anos em tratamento para hepatite C com antivirais de ação direta de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017 naquele hospital. **Resultados:** Foram avaliados 109 pacientes, com predomínio do sexo feminino (60%) e média de idade de 68,3 anos. Houve predomínio de genótipo 1 (82.6%), fibrose avançada (71.6% F3 ou F4) e esquema de tratamento com Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirina (73.5%). Efeitos colaterais foram identificados em 32.1% dos pacientes e a efetividade foi 97.2%. A média de comorbidades foi de 2.3/paciente. A média de medicações foi de 2.9/paciente (além dos DAAs). Houve associação estatística significativa entre prurido e uso de biguanidas; sintomas neurológicos com diuréticos, Daclatasvir® e Simeprevir®; sintomas gastrointestinais com bloqueador do sistema reninaRA (todos com $p < 0.05$). **Conclusão:** A efetividade neste estudo foi melhor que os estudos pivotais e comparável a outros trabalhos de vida real com população semelhante. Os esquemas de tratamento com os antivirais de ação direta analisados são muito seguros com baixa taxa de efeitos colaterais independentemente do número de medicações de uso concomitante.

Descritores: Hepatite C; Antivirais; Efeitos colaterais

ABSTRACT

Introduction: The chronic hepatitis C infection still remains a difficult issue to deal. In 2015 1,75 million new infection have been detected, with 71 million people infected worldwide. In Brazil 331.855 cases of infection by HCV were noticed, most of them between 55-59 years with 50.179 deaths since 2000. Direct Action Antivirals have changed positively natural history of HCV disease, due to high effectiveness and few collateral effects. Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, is a tertiary hospital and it is focused in 60-years-old-above population, where comorbidities and chronic use of medications are frequent. **Objective:** To observe the effectiveness (SVR) and incidence of CE in patients above 60 years old. **Methods:** Retrospective study with data collection of 109 patients above 60 years of that treated HCV with DAAs from January 1st 2015 to December 31st 2017 at that hospital. **Results:** 109 patients were evaluated with most of them female (60%) and mean age 68.3 years. With the higher frequencies, Genotype 1 (82.6%), advanced fibrosis (71.6% F3 or F4) and treatment regiment with SOF+DCT +/- RBV (73.5%) were found. CE were identified in 32.1% of patients and SVR was 97.2%. Comorbidities were found with mean of 2.3/patient. Use of other medications was observed in mean of 2.9/patient (except DAAs). Daclatasvir and Simeprevir were correlated to neurological symptoms, as use of diuretics (all of them $p < 0.05$). Yet, gastrointestinal symptoms with BRA pruritus and use of biguanides were as equal statistically significant. **Conclusion:** SVR in this study was better than prior studies and comparable to other real-life studies with similar populations. Treatment regimens with analyzed DAAs are very safe, low rate of collateral effects regardless of the number of concomitant medications were observed.

Keywords: Hepatitis C; Antivirals; Collateral effects

Data de submissão: 26/02/2019

Data de aceite: 19/03/2020

Correspondência:

Alexandre Fernandes Adami

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

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 15º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: alexandrefernandes.fcms@gmail.com

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

A hepatite crônica causada pelo vírus da hepatite C (HCV) é um grande problema de saúde mundial. Somente no ano de 2015 foram registradas 1,75 milhões de novas infecções, o que atingiu um total de 71 milhões de pessoas infectadas pelo mundo. No mesmo período, foram registradas aproximadamente 400.000 mortes em decorrência de complicações causadas pela infecção pelo HCV. No Brasil foram diagnosticados 331.855 casos de infecção pelo HCV, com as maiores taxas de detecção ocorrendo na faixa etária de 55-59 anos de idade no período de 1999-2017, e a infecção pelo HCV foi responsabilizada diretamente por 50.179 óbitos no período de 2000-2016¹⁻².

Historicamente o tratamento para a hepatite C crônica era feito com Interferon® (IFN) em monoterapia, passando para utilização de Interferon Peguilado (PegIFN) em associação com Ribavirina® (RBV). Tais esquemas terapêuticos, além de apresentarem um baixo índice de resposta virológica sustentada (RVS), também cursavam com diversas complicações, principalmente devido aos diversos efeitos colaterais que por muitas vezes eram tão importantes a ponto de forçar a interrupção da terapêutica. Quando se analisava a população com idade superior aos 65 anos, essa necessidade de interrupção era mais frequente. Atualmente o tratamento é realizado com o uso dos antivirais de ação direta (DAAs). Tal tratamento tem demonstrado um baixo índice de efeitos colaterais, principalmente nos casos onde não é feita a associação de RBV. Porém, mesmo nos esquemas de tratamento que associam a RBV aos DAAs, os efeitos colaterais mais frequentes (anemia, fadiga e cefaleia), não são importantes o suficiente para forçar uma interrupção do tratamento. Isso, sem esquecer que a taxa de RVS do tratamento com os DAAs fica em torno de 90%, enquanto que com o tratamento com PegIFN e RBV apresentava uma taxa de aproximadamente 60%³⁻⁴.

Quando se analisa a população mais idosa, especificamente a população acima de 65 anos, dificilmente não há pacientes com outra doença crônica de base, como diabetes melito (DM) ou hipertensão arterial sistêmica (HAS), em uso de medicações para controle dessas doenças. Contudo, ao analisar os grandes trabalhos que estudam efetividade e seguranças dos

tratamentos com os DAAs, percebe-se que a maior parcela das populações analisadas é de pacientes mais jovens, com poucas comorbidades e que não fazem uso de medicações de modo crônico⁵⁻¹⁰.

O Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, é um hospital terciário, possui 710 leitos e tem o título de Hospital Amigo do Idoso. Conta com diversas iniciativas voltadas exatamente para a população acima de 65 anos. Por esse motivo, há um grande número de pacientes com HCV crônico que realizam tratamento com DAAs e que também fazem uso de outras medicações cronicamente e com diferentes níveis de comprometimento hepático. Com o envelhecimento populacional e com o crescente número de diagnósticos feitos na população de maior idade, a necessidade de estudar os efeitos do tratamento com os DAAs nesta população acima de 60 anos tornou-se imperativa, e é, portanto, a proposta deste trabalho.

OBJETIVO

Determinar a efetividade dos antivirais de ação direta em pacientes com mais de 60 anos de idade e, como objetivos secundários, avaliar se há diferença de efeitos colaterais (tipos e incidência) e eficácia na mesma faixa etária e também em pacientes com comorbidades crônicas tratados durante o uso do medicamento.

MÉTODOS

Trata-se de um trabalho retrospectivo, observacional, transversal, realizado com o uso dos dados de pacientes dos ambulatórios de Moléstias Infeciosas e de Gastroenterologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, que fizeram tratamento para hepatite C no período de 01 de Janeiro de 2015 até 31 de dezembro de 2017, acima de 60 anos de idade, apresentando ou não comorbidades. Foi utilizada a listagem de dispensação de DAAs para tratamento e levantados os dados de prontuário dos pacientes que atendiam os critérios de inclusão. Por esse motivo, não foi necessário termo de esclarecimento para realização deste trabalho. Os cálculos das frequências e os cruzamentos das variáveis epidemiológicas foram obtidos com

o programa SPSS 22. Foi definida polifarmácia como uso de cinco medicações diferentes ou mais (sem levar em conta o uso dos DAAs)¹¹.

RESULTADOS

Foram avaliados os prontuários de 117 pacientes. Quatro foram excluídos por não se conseguir localizar os prontuários; dois por perda de seguimento durante o curso do tratamento; um por óbito imediatamente antes do início do tratamento e um por não ter concluído o tratamento até 31 de dezembro de 2017. A amostra final avaliada foi de 109 pacientes. A média de idade no estudo foi de 68,4 anos, variando de 60 a 87, e a maioria (64,2%) estavam entre 60 e 70 anos no período em que usaram a medicação. Houve predomínio do sexo feminino (60,6%) entre os pacientes avaliados. A coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi vista em três pacientes (2,8%). O genótipo 1b foi o predominante (61,5%) seguidos do genótipo 1a (17,4%), genótipo 3 (13%), genótipo 1 não especificado (3,7%) e genótipo 2 e genótipo 1a/1b (ambos com 1,8%). Quanto ao grau de fibrose, 71,6% dos pacientes eram F3 ou F4, 16,5% F2 e 2,8% F1. Não houve informação do grau de fibrose em 10 pacientes (9,2%) porque apresentavam outras indicações para iniciar o tratamento que não a quantificação do grau de fibrose. Ao avaliar a carga viral (CV) pré-tratamento do HCV, 42,2% dos pacientes apresentavam mais de 1.000.000 UI/ml, 42,2% estavam entre 100.000 UI/ml e 1.000.000 UI/ml e 13,8% apresentavam CV abaixo de 100.000 UI/ml.

Metade dos pacientes avaliados (50,5%) havia tentado outro tratamento para HCV, sem sucesso, antes de realizar o tratamento com os DAAs. O esquema mais utilizado foi Sofosbuvir (SOF) + Daclatasvir (DCT) + RBV (50,5%), seguido de SOF + DCT (22,9%), SOF + Simeprevir (SIM) (21,2%), SOF + Simeprevir + RBV (4,6%) e SOF + RBV (0,9%). A duração do tratamento da maioria dos pacientes foi de 12 semanas (74,3%). A maior parte dos pacientes (67,9%) não relatou nenhuma queixa durante o curso do tratamento. As queixas mais citadas foram: sintomas neurológicos (13,8%), sintomas gastrointestinais (12,8%), adinamia (11,9%) e prurido (10,1%). Os dados gerais do trabalho estão representados na tabela 1.

Tabela 1: Características gerais da população

Gênero	n (%)
Mulheres	66 (60,6)
Homens	43 (39,4)
Média de idade no início do tratamento (anos)	68,39 (60-87)
Genótipo	n (%)
1a	19 (17,4)
1b	67 (61,5)
1	4 (3,7)
2	2 (1,8)
3	15 (13,8)
1a/1b	2 (1,8)
Grau de fibrose no início do tratamento	n (%)
F1	3 (2,8)
F2	18 (16,5)
F3	39 (35,8)
F4	39 (35,8)
Média CV pré-tratamento (UI/ml)	2.075.243 (4.327-23.108.116)
CV pós-tratamento	n (%)
Não detectável	100 (91,7)
Detectável	2 (1,8)
Sem dados	7 (6,4)
Tratamento prévio sem sucesso	n (%)
Sim	55 (50,5)
Não	54 (49,5)
Tratamento proposto	n (%)
SOF+DCT	25 (22,9)
SOF+DCT+RBV	55 (50,5)
SOF+SIM+RBV	5 (4,6)
SOF+SIM	23 (21,1)
SOF+RBV	1 (0,9)
Tempo de tratamento	n (%)
12 semanas	81 (74,3)
24 semanas	28 (25,7)
Efeitos colaterais	n (%)
Qualquer	35 (32,1)
Prurido	11 (10,1)
Adinamia	13 (11,9)
Sintomas gastrointestinais	14 (12,8)
Sintomas neurológicos	15 (13,8)
Mialgia	3 (2,7)
Outros	12 (11)
Falha do tratamento	3 (2,8)

CV: Carga viral; **SOF:** Sofosbuvir; **DCT:** Daclatasvir; **SIM:** Simeprevir; **RBV:** Ribavirina

A presença de comorbidades foi avaliada no estudo, com média de 2,3 (0-7) comorbidades por

paciente. As mais comuns foram: HAS (54.1%), cirrose (45.9%), DM (29.4%), e hipotireoidismo (21.1%). Dos 109 pacientes analisados, 46 (42.2%) faziam uso de três ou mais medicações além do tratamento específico para hepatite C. A tabela 2 representa as comorbidades e suas frequências.

Tabela 2: Comorbidades diagnosticadas na população de estudo

Comorbidades	n (%)
HAS	59 (54,1)
Cirrose	50 (45,9)
DM	32 (29,4)
Doenças tireoidianas	23 (21,1)
Doenças do trato gastrointestinal	16 (14,7)
Doença psiquiátrica	11 (10,1)
Dislipidemia	8 (7,3)
Insuficiência renal	6 (5,5)
Doenças coronarianas	6 (5,5)
Doença hematológica	3 (2,8)
Outras	39 (35,8)

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; **DM:** Diabetes melito

Ao avaliar a quantidade de medicações que os pacientes utilizavam antes do início do tratamento da hepatite C foi vista média de 2.9 (0-10) medicamentos por paciente. Destas medicações, as mais utilizadas foram inibidores de bomba de prótons (IBP) (31.2%), bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (BRA) (29.4%), biguanidas (24.8%), beta-bloqueadores (23.9%) e diuréticos (22%). Os dados relativos à frequência dos medicamentos estão representados na tabela 3.

Tabela 3: Medicações usadas concomitantemente aos DAAs

Medicações de uso concomitante	n(%)
IBP	34 (31,2)
BRA	32 (29,4)
Beta-bloqueador	27 (42,8)
Biguanidas	27 (42,8)
Diurético	24 (22)
IECA	19 (17,4)
Hormônio tireoidiano	18 (16,5)
Bloqueador de canal de cálcio	10 (9,2)
Antidepressivos	10 (9,2)
Benzodiazepínico	5 (4,6)
Insulina	5 (4,6)
Sulfoniluréas	4 (3,7)
Estatinas	4 (3,7)
Outros DM	4 (3,7)
TARV	3 (2,8)
Outras medicações psiquiátricas	3 (2,8)
Fibratos	2 (1,8)

IBP: Inibidor de bomba de prótons; **BRA:** Bloqueador de renina-angiotensina; **IECA:** Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; **DM:** Diabetes Melito; **TARV:** Terapia antiretro viral

Os efeitos colaterais prevalentes variaram entre os esquemas utilizados. Nos que utilizaram SOF+DCT (25 pacientes) os efeitos colaterais mais observados foram adinamia (16%) e prurido (12%). Entre os que utilizaram SOF+DCT+RBV (55 pacientes) os mais prevalentes foram sintomas neurológicos (18.2%) e sintomas gastrointestinais (16.4%), assim como nos pacientes que utilizaram SOF+SIM (23 pacientes) o percentual foi de 17.4% para ambos os efeitos. Nos que utilizaram SOF+SIM+RBV (5 pacientes) 20% apresentaram prurido, adinamia e sintomas relacionados com o trato gastrointestinal. A correlação entre efeitos colaterais e uso de DAAs está descrita na tabela 4.

Tabela 4: Efeitos colaterais prevalentes segundo esquema utilizado, n(%)

	SOF+DCT	SOF+DCT+RBV	SOF+SIM	SOF+SIM+RBV	SOF+RBV
Prurido	3 (12)	6 (10.9)	1 (4.3)	1 (20)	0
Adinamia	4 (16)	7 (12.7)	1 (4.3)	1 (20)	0
Sintomas gastrintestinais	0	9 (16.4)	4 (17.4)	1 (20)	0
Sintomas neurológicos	1 (4)	10 (18.2)	4 (17.4)	0	0
Mialgia	1 (4)	5 (9.1)	1 (4.3)	0	0
Outros	2 (8)	6 (10.9)	0	1 (20)	0

SOF: Sofosbuvir; **DCT:** Daclatasvir; **SIM:** Simeprevir; **RBV:** Ribavirina

Foram feitas análises multivariadas relacionando o uso das medicações mais prevalentes (diuréticos, BRA, IBP, beta-bloqueadores e biguanidas) e os principais efeitos colaterais relatados (adinamia, prurido, sintomas neurológicos e sintomas gastrointestinais). A associação de diuréticos com sintomas neurológicos ($p=0,041$); de BRA com sintomas gastrointestinais ($p=0,005$); e de biguanidas com prurido ($p=0,041$) foram estatisticamente significantes. Foi ainda avaliada a polifarmácia, com os principais efeitos colaterais, sem correlação significativa. Ao avaliar especificamente os DAAs, houve associação entre uso de DCT e sintomas neurológicos ($p=0,000$); e uso de SIM e sintomas neurológicos ($p=0,009$). A associação entre RBV e o SOF não demonstrou correlação significativa. A tabela 5 demonstra a avaliação multivariada entre medicações mais comuns e os efeitos colaterais relatados.

Tabela 5: Efeitos colaterais prevalentes vs características principais

	Adinamia %(p)	Prurido %(p)	Sintomas Neurológicos %(p)	Sintomas Gastrointestinais %(p)
Polifarmácia	23.1 (4.041)	15.4 (1.054)	11.5 (0.142)	7.7 (0.810)
Diuréticos	20.8 (2.324)	12.5 (0.197)	12.5 (0.041)	8.3 (0.559)
BRA	9.4 (0.281)	3.1 (2.423)	15.6 (0.133)	12.5 (0.005)
IBP	20.6 (3.529)	17.6 (3.109)	17.6 (0.629)	11.8 (0.051)
Beta-bloqueadores	3.8 (2.122)	7.7 (0.217)	19.2 (0.861)	15.4 (0.197)
Biguanidas	7.4 (0.698)	11.1 (0.041)	7.4 (1.221)	3.7 (2.679)
DCT	13.8 (0.952)	11.3 (0.445)	13.8 (0.000)	11.3 (0.683)
SIM	7.1 (0.821)	7.1 (0.361)	14.3 (0.009)	17.9 (0.846)
RBV	13.1 (0.186)	11.5 (0.292)	16.4 (0.809)	16.4 (1.559)

BRA: Bloqueador de renina-angiotensina; **IBP:** Inibidor de bomba de prótons; **DCT:** Daclatasvir; **SIM:** Simeprevir; **RBV:** Ribavirina

Houve uma interrupção de tratamento secundário a óbito durante o curso da intervenção. Nenhum outro paciente teve interrupção por qualquer motivo, seja por intolerância à medicação ou necessidade de alguma outra medicação em caráter de urgência que contra-indicasse o uso dos DAAs. Dois pacientes (1.8%) apresentavam carga viral (CV) detectável ao fim do tratamento proposto, um paciente do sexo masculino sem comorbidades associadas com genótipo 1a e uma paciente do sexo feminino, com múltiplas comorbidades (HAS, DM, osteoartrose e osteopenia), genótipo 3, em uso de outras 10 medicações diferentes concomitante ao tratamento com os DAAs.

A tabela 6 demonstra as principais características dos pacientes que falharam ao tratamento.

Tabela 6: Características de pacientes com má resposta ao tratamento

Característica	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Idade	84	77	63
Gênero	Feminino	Feminino	Masculino
Genótipo	1b	3a	1a
Grau de Fibrose	F4	F4	F2
CV pré tratamento	1.549.199	1.232.929	3.911.241
Esquema utilizado	SOF+SIM	SOF+DCT	SOF+DCT+RBV
Tratamento prévio	Não	Não	Não
Tempo de tratamento proposto	24	12	12
Interrupção	Sim	Não	Não
Número de efeitos colaterais	1	0	2
Número de comorbidades	4	4	0
Número de medicamentos	4	10	0

CV: Carga viral; **SOF:** Sofosbuvir; **DCT:** Daclatasvir; **SIM:** Simeprevir; **RBV:** Ribavirina

DISCUSSÃO

Com o objetivo de analisar se há alteração de efetividade ou taxa significativa de efeitos colaterais na população acima de 60 anos, em uso de DAAs fazendo ou não uso de outras medicações concomitantes, este trabalho analisou o prontuário de 109 pacientes. Assim como era esperado encontrou-se uma alta percentagem da população estudada com grau de fibrose F3 ou F4 (71.6%), uma vez que até a publicação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de hepatite C e coinfeções no início de 2017 o tratamento para hepatite C era restrito somente a pacientes com infecção crônica pelo HCV e grau de fibrose hepática avançada (F3 ou F4), salvo poucas exceções. Contrariando a estatística brasileira, observou-se que a maioria dos pacientes analisados era do sexo feminino, e uma taxa de coinfeção com HIV de 2.8%, que está abaixo da média nacional (9.4%). A prevalência dos genótipos da população estudada foi compatível com a prevalência nacional, sendo o genótipo 1 mais frequente, seguido do genótipo 3 e, por fim, pelo genótipo 2,¹²⁻¹³.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a efetividade do tratamento com DAAs na população acima de 60 anos e comparar com dados da literatura. Nesta casuística ocorreram três falhas de tratamento, o que representa uma taxa de sucesso de 97.3%. Segundo os estudos de aprovação do uso de simeprevir, a taxa de RVS com o esquema SOF + SIM varia de 83%-97% enquanto os estudos de aprovação para o uso de DCT mostram uma taxa de RVS de 87.5%-90% com o esquema de SOF + DCT ou SOF + DCT + RBV. Então a nossa taxa de RVS é equiparável com as melhores taxas dos estudos de aprovação. Note-se ainda que eram estudos em uma população mais jovem, com média de idade variando de 53-58 anos, além de somente o estudo referente ao esquema SOF + DCT + RBV analisar uma população com doença hepática avançada. Já nos estudos de vida real analisados que contemplavam uma população mais idosa (acima de 65 anos), as taxas de RVS variaram de 92.1% a 96.9%^{4-10,14-16}.

A maioria dos pacientes deste estudo utilizaram SOF + DCT associado ou não à RBV (73.4%), com uma taxa de efeitos colaterais de 44%. Isso representa uma incidência menor ao comparar com os trabalhos de aprovação de uso das medicações citadas (66-95%). Quando se analisa os principais efeitos colaterais vê-se uma incidência pelo menos três vezes menor em relação a esses estudos. O efeito colateral mais frequente nos estudos foi a cefaleia, seguido de adinamia e náuseas. Já a estatística deste estudo mostra adinamia como o mais

prevalente, seguido de prurido, sintomas neurológicos e sintomas gastrointestinais. Quando se olham parapesquisas de vida real, Chang et al⁴, que analisaram 110 pacientes, com idade média de 63 anos. Como neste trabalho estratificaram as taxas de efeitos colaterais de acordo com o esquema de tratamento utilizado e encontrou com SOF + SIM 28% de adinamia, 24% de sintomas neurológicos e 12% de prurido, com SOF + RBV 33.3% de adinamia e 26.7% de sintomas neurológicos. Comparando com nosso estudo observou-se as taxas de 17.4% de sintomas neurológicos e sintomas gastrointestinais, enquanto que prurido foram 4.3%. Já a pequena amostra que utilizou SOF + RBV, não apresentou efeitos colaterais, e por isso não pode ser comparada. Conti et al¹⁴, que apresentaram uma análise somente com pacientes acima de 65 anos (média de 73 anos), revelaram apenas taxa geral dos efeitos colaterais. Não foi feito naquele trabalho subanálise por esquema terapêutico utilizado, e foi observada a taxa de 64.6%, substancialmente maior que a encontrada na análise aqui apresentada (32.1%). Ao se observar os efeitos colaterais mais comuns daquele trabalho houve adinamia em 21.3% dos casos, sintomas cutâneos (*rash*, prurido ou fotossensibilidade) em 15.2% e sintomas gastrointestinais em 2.8% dos pacientes que comparado com este estudo onde houve 11.9% de adinamia, 10.1% de prurido e 12.8% de sintomas gastrointestinais, com menores efeitos colaterais mostra-se um dado muito favorável. Houve quase duas vezes menos adinamia e prurido. Fabrizio et al¹⁵ analisaram 221 pacientes acima de 65 anos e tiveram taxas de efeitos colaterais de 17.7% para alterações de pele (prurido e *rash*), 16.7% de sintomas neurológicos e 10.4% de sintomas gastrointestinais. Novamente a casuística aqui relatada mostrou taxas sistematicamente menores, com exceção daquela de sintomas gastrointestinais. Comparando com os estudos pivotais de liberação da medicação para uso, vê-se uma taxa geral de efeitos colaterais para esquemas com SIM variando de 66%-70%, que é muito superior à que se encontrou, e os efeitos colaterais mais comuns apresentados foram cefaleia (14%-20%), náuseas (11%-15%) e adinamia (12%-20%). Todas essas taxas são um pouco menores, porém parecidas com as que se encontrou em relação a esquemas contendo SIM. Em relação aos esquemas contendo DCT, evidenciou-se nos estudos pivotais taxas de efeitos colaterais gerais de 95.8%. Quase a totalidade da população estudada teve efeitos colaterais, e os prevalentes foram cefaleia (20%-29.2%), náuseas (12%) e adinamia (19%-25%). Este estudo mostrou população mais idosa, com mais comorbidades, com uso de diversos medicamentos além dos DAAs. Apesar de se

esperar mais efeitos colaterais isto não ocorreu em comparação aos demais estudos^{4-10,14-15}.

A hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais encontradas no estudo e é a mesma evidenciada em outros, de vida real, desta faixa etária. A cirrose foi a segunda característica avaliada mais frequente na população deste estudo, e condiz com o fato de que se esperavam muitos pacientes cirróticos (pois o PCDT só liberava tratamento para F3 e F4 essencialmente). As taxas de pacientes cirróticos foram menores que em outros trabalhos revisados (86.5% e 68.0%). O diabetes melito completa a lista das três comorbidades mais frequentes que também foi encontrada entre as mais comuns em outros estudos. Somente dois trabalhos foram encontrados avaliando o número de outras medicações utilizadas durante o tratamento com os DAAs. Snyder et al¹⁶. Tiveram média maior que a deste estudo (7.5 medicações por paciente), porém, com amostra pequena (25 pacientes). Fabrizio et al¹⁵ mensuraram uso médio de três comprimidos por dia além dos DAAs, sem especificar quais foram os medicamentos utilizados. Nenhum dos dois estudos fez comparação entre número de medicações utilizadas com taxa de efeitos colaterais como se fez neste estudo. Aparentemente nosso estudo foi o primeiro a fazer este tipo de avaliação. Para o trabalho, houve evidência significativa de associação entre diuréticos e sintomas neurológicos, BRA com sintomas gastrointestinais e biguanidas com prurido. A análise multivariada também evidenciou uma relação entre SIM e DCT com sintomas neurológicos. Os trabalhos de aprovação do DCT demonstraram que o efeito colateral mais descrito por Nelson et al⁵ foi cefaleia (20%). Leroy et al⁶ apresentaram os seguintes efeitos colaterais neurológicos: insônia (33.3%), cefaleia (29.2%) e irritabilidade (20.8%). Já os trabalhos de aprovação de uso do SIM encontraram taxas de cefaleia de 14% (segundo efeito colateral prevalente). Isso nos fornece margem para acreditar que tal relação seja correta^{5-8,14-16}.

Ao avaliar cuidadosamente as falhas, o paciente 1 apresentou descompensação da cirrose durante o tratamento, levando à interrupção do mesmo e evoluindo para óbito pouco depois da descompensação. Butt et al¹⁷, em um estudo retrospectivo, encontraram evidências que pacientes cirróticos em tratamento com SOF + SIM apresentam uma incidência de 32.4 eventos de descompensação hepática por 100 pacientes-ano (IC 95%), em uma população com idade média de 61,2 anos e 44.9% dos pacientes já cirróticos. Em uma casuística brasileira foi evidenciado uma taxa de 8% de descompensa-

ção de cirrose durante o tratamento de pacientes cirróticos com os mesmos esquemas analisados neste trabalho¹⁸. Uma coorte inglesa que analisou um grande número de pessoas com cirrose descompensada em tratamento com DAAs demonstrou que 23% dos pacientes apresentaram uma piora do escore MELD em dois pontos ou mais durante o curso do tratamento. Paciente 2 teve falha atribuída ao fato de ter o subtipo 3 como única causa identificada. Estudos pivotais de aprovação dos DAAs demonstraram menor taxa de RVS para genótipo 3⁵⁻¹⁰, assim como nas coortes de vida real de Miotto et al¹⁸ e Alonso et al²⁰. O Paciente 3 apresentava alta CV pré-tratamento como único fator de risco para falha do tratamento. Entretanto, a maior parte dos pacientes do estudo tinha carga viral acima de 1 milhão de unidades (42.2% dos casos) e isto não foi fator decisivo na RVS. Ao revisar o prontuário foi evidenciado faltas às consultas agendadas enquanto aguardava a liberação da medicação e não comparecimento ao retorno programado com quatro semanas de tratamento, somente retornando após o término do tratamento proposto. Considerando as informações disponíveis, a má adesão ao uso das medicações pode ter sido fator determinante para esta falha, apesar de não comprovada^{5-10,17-20}.

CONCLUSÃO

Após todas as análises, observa-se que nesta população taxa de resposta virológica sustentada foram tão boas quanto os dos trabalhos pivotais, que analisaram uma população mais jovem que a deste estudo, e de outros estudos de vida real com uma população mais parecida que a de nossa análise. Isso mostra que a efetividade dos DAAs no tratamento do HCV é alta independentemente de fatores como idade, número de comorbidades e presença ou não de polifarmácia. Também demonstrou-se que esses esquemas de tratamento são muito seguros, com baixa taxa de efeitos colaterais, e que tais taxas sofreram pouca influência por outras medicações tomadas concomitantemente ao tratamento com os DAAs. Ainda em relação aos efeitos sobre o tratamento que outras medicações pudessem causar, mais importante que o número total de medicações diferentes em uso concomitante, foi a presença de determinadas classes de medicações (diuréticos, BRA e biguanidas), essas foram associadas a determinados efeitos colaterais, demonstrando que algumas alterações das medicações de uso contínuo do paciente podem tornar o tratamento ainda mais seguro, além das trocas das medicações que sabidamente pioram o perfil de segurança.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites Virais 2018. 2018; 49(31): 1-72.
3. Pellicelli AM, Pace Palitti V, Vignally P, Ceccherini-Silberstein F, Siciliano M, Giannelli, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/simeprevir plus flat dose ribavirin in genotype 1 elderly cirrhotic patients: a real-life study. *Liver Int.* 2017; 37(5): 653-661.
4. Chang CY, Nguyen P, Le A, Zhao C, Ahmed A, Daugherty T, et al. Real-world experience with interferon-free, directacting antiviral therapies in Asian Americans with chronic hepatitis C and advanced liver disease. *Medicine.* 2017; 96(6): e6128.
5. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis c virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology.* 2015; 61(4): 1127-35.
6. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: a randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology.* 2016; 63(5): 1430-41.
7. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in hepatitis C virus genotype 1-Infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology.* 2016; 64(2): 370-80.
8. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 infection and cirrhosis: a phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology.* 2016; 64(2): 360-9.
9. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013; 369(7): 678-9.
10. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodrigues-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in Patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013; 368(20): 1867-77.
11. Nascimento RC, Alvares J, Guerra Junior AA, Gomes IC, Silveira MR, Costa EA, et al. Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. *Rev Saúde Pública.* 2017; 51 Supl 2:19s.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância. Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapeuticas para Hepatite C e infecções. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciências, Tecnologias e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapeuticas para Hepatite C e Coinfecções: relatório de recomendação. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018.
14. Conti F, Brillanti S, Buonfiglioli F, Vukotic R, Morelli MC, Lalanne C, et al. Safety and efficacy of direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in a real-world population aged 65 years and older. *J Viral Hepat.* 2017; 24(6): 454-463.
15. Fabrizio C, Saracino A, Scudeller L, Milano E, Dell'Acqua R, Bruno G, et al. The elderly and direct antiviral agents: constraint or challenge? *Dig Liver Dis.* 2017; 49(9): 1036-1042
16. Snyder HS, Ali B, Gonzales HC, Nair S, Satapathy SK. Efficacy and safety of sofosbuvir-based direct acting antivirals for hepatitis C in septuagenarians and octogenarians. *J Clin Exp Hepatol.* 2017; 7(2): 93-96.
17. Butt AA, Ren Y, Marks K, Shaikh OS, Sherman KE. Do directly acting antiviral agents for HCV increase the risk of hepatic decompensation and decline in renal function? Results from ERCHIVES. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45(1): 150-159.
18. Miotto N, Mendes LC, Zanaga LP, Lazarini MS, Goncales ES, Pedro MN, et al. All-oral direct antiviral treatment for hepatitis C chronic infection in a real-life cohort: The role of cirrhosis and comorbidities in treatment response. *PLoS One.* 2018; 13(7): e0199941.
19. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2016; 64(6): 1224-31.
20. Alonso S, Riveiro-Barciela M, Fernandez I, Rincón D, Real Y, Llerena S, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir-based regimens plus an NS5A inhibitor for patients with HCV genotype 3 infection and cirrhosis. Results of a multicenter real-life cohort. *J Viral Hepat.* 2017; 24(4):304-311

Andressa Gomes Mussi¹, Rodrigo Moreira Holcman¹, Priscila Teles Archanjo Neves¹, Vitor Nunes Santos¹, Aline Pacheco de Rezende¹, Helio Kyoto Maebayashi¹

Comparação entre as técnicas cirúrgicas de Karapandzic e Camille-Bernard na reconstrução de lábio inferior após ressecção de neoplasia

Comparison between Karapandzic and Camille-Bernard surgical techniques in lower lip reconstruction after neoplasy resection

Artigo Original

RESUMO

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

Introdução: Os lábios superiores e inferiores representam as estruturas anatômicas funcionais e estéticas mais importantes do segmento inferior da face. Além disso, possuem funções complexas, sendo a reconstrução de defeitos labiais um desafio ao cirurgião plástico. **Objetivo:** Descrever e comparar 2 técnicas cirúrgicas de reconstrução de defeitos do lábio inferior (entre 1/3 e 2/3 de extensão), pós ressecção de tumores malignos. **Métodos:** Estudo retrospectivo de série de casos do Serviço de Cirurgia Plástica e Queimados do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, Brasil, em que foi analisado um total de seis pacientes apresentando defeitos de espessura total do lábio inferior, entre 1/3 e 2/3 de extensão do defeito, sendo 1 caso com a técnica de Karapandzic e 5 casos com a de Camille-Bernard. Foram comparados tanto resultados estéticos quanto funcionais. **Resultados e conclusão:** Para a reconstrução de defeitos entre 1/3 e 2/3 do lábio inferior, tanto o retalho de Karapandzic quanto Camille-Bernard são opções confiáveis, capazes de restaurar a função labial e suas cicatrizes possuem boa qualidade estética.

Descritores: Lábio inferior; Reconstrução; Retalhos de tecido biológico

ABSTRACT

Introduction: The upper and lower lips represent the most important functional and aesthetic anatomical structures of the lower segment of the face. In addition, they have complex functions, and the reconstruction of lip defects is a challenge for the plastic surgeon. **Objective:** To describe and compare 2 surgical techniques for reconstructing lower lip defects (between 1/3 and 2/3 in extension), after resection of malignant tumors. **Methods:** Retrospective study of a case series of the Plastic Surgery and Burns Service of the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, Brazil, in which a total of six patients with total thickness defects of the lower lip, between 1/3 and 2/3 of extension of the defect, with 1 case using the Karapandzic technique and 5 cases using the Camille-Bernard technique. Both aesthetic and functional results were compared. Results and conclusion: For the reconstruction of defects between 1/3 and 2/3 of the lower lip, both the Karapandzic and Camille-Bernard flaps are reliable options, capable of restoring lip function and their scars have good aesthetic quality.

Keywords: Lower lip; Reconstruction; Free tissue flaps

Data de submissão: 10/01/2020

Data de aceite: 27/04/2020

Correspondência:

Andressa Gomes Mussi

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

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

O interesse na reconstrução dos defeitos labiais advém de séculos. A primeira menção a um reparo de um defeito labial data do ano 1000 A. C. e foi feita por Sushruta. Celsus, em 25 D.C., realizou incisões de relaxamento nas bochechas para facilitar o fechamento de um defeito no lábio inferior. Contudo, foi creditados a Louis, em 1768, os primeiros relatos de uma ressecção em cunha de lesões labiais e a sutura direta de suas margens. Este interesse secular pode ser explicado pela localização dos lábios, bem no centro do terço inferior da face, e pela singularidade da sua anatomia, que faz com que as cicatrizes e as distorções labiais afetem negativamente a percepção da honestidade, a empregabilidade, a confiabilidade e a capacidade da pessoa como um todo. Desde então, ao longo dos anos, foram descritas inúmeras técnicas para a reconstrução dos defeitos labiais, com variados graus de complexidade e diferentes resultados¹.

A técnica de Karapandzic foi introduzida, em 1974, para a reconstrução de lábio inferior. É uma modificação do *fan-flap* de Gillies, e sua melhor indicação é a reconstrução dos defeitos centrais. A vantagem da técnica é a cirurgia em tempo único para restaurar a musculatura orbicular, restabelecendo a funcionalidade e a estética labiais. É um retalho neurovascular, pois permite a manutenção total da inervação labial. Para tanto, é fundamental, em sua dissecação, não seccionar a estrutura nervosa e preservar a sensação e a motricidade do lábio reconstruído. As incisões do retalho são semicirculares, unindo a margem inferior do defeito à asa nasal, e devem envolver pele, tecido subcutâneo e musculatura, separando o músculo orbicular dos demais envolvidos na mímica facial².

O retalho de Camille-Bernard foi descrito pela primeira vez em 1853, para reparos variando de um terço a metade do lábio inferior, na qual ampliou o princípio do avanço de retalhos laterais. Várias modificações foram incorporadas desde a primeira descrição da técnica por Bernard, em busca de resultados favoráveis na competência funcional oral e plasticidade, embora mais conservadoras³.

OBJETIVO

Relatar os casos de 6 pacientes portadores de defeitos do lábio inferior (entre 1/3 e 2/3), pós ressecção de tumores malignos, que foram

submetidos a reconstrução com emprego da técnica de Karapandzic (1 caso) e Camille-Bernard (5 casos), todos no ano de 2018, no Serviço de Cirurgia Plástica e Queimados do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, Brasil. Visa assim comparar essas 2 técnicas de reconstrução do lábio inferior, não só do ponto de vista funcional, mas também estético.

MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva de 6 pacientes submetidos à reconstrução labial inferior após ressecção de tumores malignos, no período de janeiro a dezembro de 2018, no Serviço de Cirurgia Plástica e Queimados do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo. Os critérios de inclusão foram: defeitos entre 1/3 a 2/3 do lábio inferior, originários da ressecção de tumores; reconstrução imediata, no mesmo tempo cirúrgico; com o emprego de retalhos locais.

A estratégia proposta foi aplicada em 6 pacientes apresentando defeitos em espessura total do lábio inferior, acometendo ou não a comissura labial adjacente. Foram excluídos os portadores de defeitos isolados de pele, vermelhão ou mucosa isoladamente. A média de idade dos pacientes foi de 72 anos. Todos os defeitos labiais foram decorrentes de ressecção de carcinoma espinocelular, necessitando de reparação pela equipe de cirurgia plástica. A técnica cirúrgica de reconstrução foi determinada de acordo com a extensão e a localização do defeito resultante após a ressecção tumoral, avaliando-se a percentagem do defeito labial. As margens de segurança das ressecções foram todas de 1 cm, e o exame anatomopatológico revelou margens livres de neoplasia em todos os casos. Foi realizado exame de congelação no período transoperatório apenas das lesões em que as margens eram mal delimitadas. Os pacientes foram avaliados no período pós-operatório em relação à microstomia, continência salivar, viabilidade dos retalhos, deiscências e infecção pós-operatória.

RESULTADOS

Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal, sob anestesia local. Realizada infiltração local com solução de lidocaína contendo

adrenalina a 1:200.000. Realizou-se a ressecção do carcinoma epidermoide com margens cirúrgicas de 1cm. Com base na descrição da técnica de Karapandzic, procedeu-se à incisão e à dissecação dos retalhos miocutâneos delicadamente. O músculo orbicular foi dissecado com auxílio de instrumental delicados até encontrar os ramos arteriais e venosos (labiais superiores e inferiores), que foram identificados e preservados. Da mesma forma, os ramos nervosos foram identificados e preservados. Os dois retalhos foram facilmente mobilizados e avançados para a linha média. Realizou-se cuidadosa hemostasia com bisturi elétrico monopolar e procedeu-se à síntese de musculatura e mucosa com pontos simples separados de vicryl 3-0 e catagute 4-0, respectivamente, e da pele com pontos simples separados de mononáilon 5.0.

Os casos em que a reconstrução baseou-se no retalho de Camille-Bernard para reparo do lábio inferior, em um único tempo cirúrgico sob anestesia local, a técnica consistiu em incisões longitudinais na pele e músculo orbicular a partir das comissuras labiais, associadas à ressecção de um triângulo de Burow (pele e subcutâneo) com vértice na rima nasolabial e base paralela ao eixo horizontal do lábio. A região central do lábio e mento foi fechada sem tensão, com vicryl 3-0 na musculatura, catagut 4-0 na mucosa e mononáilon 5-0 na pele.

Em ambas as técnicas, os retalhos apresentaram boa evolução no período pós-operatório, com correção do defeito estético (superior a 30% do lábio inferior), sem disfunção sensorial, articular da fala ou dos movimentos de mastigação e deglutição. Não houve perda da abertura oral (microstomia), mantendo-se resultado estético-funcional satisfatório e nivelamento do lábio horizontal com boa simetria. Os pacientes encontraram-se em seguimento clínico semestral e um ano após a cirurgia não apresentaram recidivas ou metástases linfonodais.

DISCUSSÃO

Os objetivos a serem alcançados em uma reconstrução labial são múltiplos. O primeiro deles é funcional. Não importa quão bela seja uma reconstrução labial se a competência oral não for restaurada. Esta competência é proporcionada pelo músculo orbicular dos lábios, cujas fibras são orientadas, primariamente, na horizontal. A preservação da inervação sensitiva também

é importante, pois um lábio com sensibilidade funcionará melhor do que um lábio insensível⁴. Os melhores resultados são aqueles onde o esfíncter é reconstruído e a sensibilidade preservada. Assim, do ponto de vista funcional, o lábio reconstruído deve ter função de esfíncter, não permitir o vazamento de líquidos, possuírem abertura suficiente para a alimentação, higiene e para o uso de próteses dentárias, além de ter sensibilidade. Com o objetivo de se obter um resultado melhor do ponto de vista estético, durante o planejamento de uma reconstrução labial, alguns pontos importantes devem ser considerados.

1. Utilizar retalhos locais, incluindo musculatura inervada, pois são os que oferecem a melhor combinação entre cor, textura e espessura com os tecidos labiais a serem reconstruídos⁵.

2. Respeitar os limites topográficos e as subunidades estéticas, posicionando as suturas nestes sulcos faciais ou seguindo as linhas de união destas subunidades⁵⁻⁷.

3. Manter a relação lábio superior x inferior, preservando a simetria⁸.

4. Alinhar perfeitamente a zona de transição entre o vermelhão e a pele, evitando suturas nesta linha⁹.

A falha em respeitar estes princípios certamente leva a um resultado de qualidade inferior, com cicatrizes mais aparentes, que é instantaneamente percebido, mesmo por um observador casual^{4,7}. Neste trabalho, a escolha das duas técnicas de reconstrução em questão foi devido ao grau de comprometimento do lábio, localização da lesão e experiência do autor. O emprego de retalhos à distância ou de retalhos livres microcirúrgicos é reservado para os casos onde não é possível a reconstrução com a utilização de tecidos locais ou àquelas grandes reconstruções complexas que envolvam outras estruturas, como o assoalho da boca, o mento e a mandíbula^{4,8-10}.

Nas perdas teciduais entre 1/3 e 2/3 do lábio inferior, os retalhos locais são as melhores alternativas para a reconstrução. Algumas das técnicas mais empregadas, e que oferecem bons resultados, são os retalhos de rotação e avançamento pela comissura labial, tais como os retalhos de Gillies, Karapandzic, Camille-Bernard e os retalhos de transferência labial, tais como os retalhos de Abbé e Estlander^{4,5,7,10-11}.

O retalho de Karapandzic, descrito em 1974, consiste no uso de dois retalhos nasolabiais

semilunares, pediculados superiormente, que preservam a maioria das estruturas vasculares e nervosas locais, levando musculatura inervada para a reconstrução⁹⁻¹⁰. Para defeitos pequenos, o retalho unilateral é suficiente, mas defeitos maiores que 50% do lábio requerem retalhos bilaterais. Nestes casos, todavia, o resultado estético é pior, pois tem-se a atenuação e o arredondamento da comissura labial. Quando executado de forma estendida, é capaz de restaurar até 100% do lábio. Contudo, quanto maior o defeito, maior a possibilidade de microstomia^{2,5}, que é a maior desvantagem do retalho.

A técnica de Camille-Bernard é outra opção para os defeitos intermediários, cuja margem cirúrgica ultrapassa um terço do lábio. Consiste na ressecção do(s) triângulo(s) de Burow na região nasolabial, para reparo do defeito após excisão do tumor em cunha, envolvendo pele, tecido celular subcutâneo e músculo. Se a cirurgia for bilateral, a base do triângulo de Burow deve corresponder a pelo menos metade do defeito de cada lado, e, se for unilateral, pelo menos a dois terços do defeito resultante. Para a restauração do lábio, preserva-se a mucosa, que é suturada diretamente com a pele, determinando competência da cavidade bucal, reconstrução da comissura labial e satisfação estética. Além disso, a cirurgia pode ser realizada em um único tempo cirúrgico, o que permite pronto retorno do paciente ao convívio social².

As técnicas de Karapandzic e Camille-Bernard apresentam vantagens do ponto de vista estético: preservam a comissura labial e a sua cicatriz principal, a mais longa, é posicionada ao longo, ou até mesmo em cima, do sulco nasogeniano, tornando-a menos aparente no longo prazo. Em contrapartida, a microstomia é uma consequência direta e, por vezes, inevitável das grandes reconstruções com os retalhos de Karapandzic e menos comuns com os de Camille-Bernard. Apesar de preservarem anatomicamente as comissuras após a rotação/avanço do retalho, elas acabam por avançar um pouco na direção medial^{1,9}. Nenhum dos casos operados, tanto pela técnica de Karapandzic, quanto a de Camille-Bernard, evoluiu com microstomia. Quanto ao aspecto sensitivo, ambas apresentaram casos de alteração da sensibilidade (redução), com melhora espontânea do quadro após um ano de pós-operatório. Não foi encontrado relato de nenhuma outra intercorrência ou complicação relacionada às reconstruções realizadas com os retalhos de Camille-Bernard e de Karapandzic.

CONCLUSÃO

Para a reconstrução de defeitos entre 1/3 e 2/3 do lábio inferior, tanto o retalho de Karapandzic quanto Camille-Bernard são opções confiáveis, capazes de restaurar a função labial e suas cicatrizes possuem boa qualidade estética. Neste trabalho, é apresentada, de forma simplificada, a comparação entre 2 técnicas de reconstrução do lábio inferior, concluindo que ambas são eficazes e reprodutíveis em ambiente de aprendizado de médicos residentes, para tratamento de lesões complexas do lábio inferior, baseadas na extensão da perda de tecidos apresentada pelo paciente, com adequados resultados estético-funcionais.

REFERÊNCIAS

1. Faveret PL. Reconstrução labial após ressecção de tumores. *Rev Bras Cir Plást.* 2015;30(2):206-218.
2. Azevedo DM, Nagassaki E, Carvalho AS, Lafayette KA, Cação EG, Inforzato HC, et al. Reconstrução do lábio inferior pela técnica de karapandzic. *Rev Bras Cir Plást.* 2013;28(1):168-71.
3. Herrera E, Bosch RJ, Barrera MV. Reconstruction of the lower lip: Bernard technique and its variants. *Dermatol Surg.* 2008;34(5):648-55.
4. Neligan PC. Strategies in lip reconstruction. *Clin Plast Surg.* 2009;36(3):477-85.
5. Anvar BA, Evans BC, Evans GR. Lip reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(4):57e-64e.
6. Fujimori R. "Gate flap" for the total reconstruction of the lower lip. *Br J Plast Surg.* 1980; 33(3):340-5.
7. Burget CG, Menick FJ. Aesthetic restoration of one-half the upper lip. *Plast Reconstr Surg.* 1986;78(5):583-93.
8. Sbalchiero JC, Anlicoara R, Cammarota MC, Leal PR. Reconstrução labial: abordagem funcional e estética após ressecção tumoral. *Rev Soc Bras Cir Plást.* 2005;20(1):40-5.
9. Baumann D, Robb G. Lip reconstruction. *Semin Plast Surg.* 2008; 22(4):269-80.
10. Siqueira EJ, Alvarez GS, Laitano FL, Martins PD, Oliveira MP. Estratégias em reconstrução do lábio inferior. *Rev Bras Cir Plást.* 2012; 27(4):536-41.
11. Karapandzic M. Reconstruction of lip defects by local arterial flap. *Br J Plast Surg.* 1974;27(1):93-7.

Carolina Pereira dos Santos¹, Cristiane Bitencourt Dias¹

Comparação entre preditores de resistência insulínica no diagnóstico de pré-diabetes

Comparison between predictors of insulin resistance in the diagnosis of pre-diabetes

Artigo Original

RESUMO

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

Objetivo: Rastrear indivíduos em situação de pré-diabetes é uma boa estratégia na tentativa de prevenção do diabetes mellitus tipo 2 ou de suas complicações. Este estudo tem como objetivo principal comparar métodos acessíveis na prática ambulatorial para diagnóstico de resistência insulínica e com isso prever antecipadamente o risco de diabetes mellitus tipo 2. **Métodos:** Os dados do estudo foram obtidos de 233 pacientes atendidos em ambulatório por meio de parâmetros antropométricos e laboratoriais. **Resultados:** Foram analisados 233 pacientes nas quais houve correlação positiva da glicemia de jejum com o IMC ($r=0,68$, $p<0,0001$) e com o índice TyG (triglicéides/glicose) ($r=0,57$, $p<0,001$). Houve correlação positiva do Teste Oral de Tolerância a Glicose com o HOMA- Resistência a Insulina (HOMA-IR) ($r=0,33$, $p=0,0009$) e uma correlação positiva fraca com o índice TyG ($r=0,02$, $p=0,027$). **Conclusão:** Índices de Tyg e HOMA- Resistência a Insulina (HOMA-IR) podem ajudar muito na redução do número de indivíduos com diabetes e, consequentemente, nos custos econômicos através da prevenção.

Descritores: Resistência à insulina; Fatores de risco; Diagnóstico precoce; Síndrome metabólica

ABSTRACT

Objectives: Screening of individuals in pre-diabetes is a good strategy in attempting to prevent type 2 diabetes mellitus or its complications. This study has as main objective to compare methods accessible in the outpatient practice for diagnosis of insulin resistance in order to anticipate the risk of type 2 diabetes mellitus. **Methods:** Data were obtained from 233 patients seen in an outpatient clinic using anthropometric and laboratory parameters. **Results:** A total of 233 patients were analyzed, with positive correlation of fasting glycemia with BMI ($r=0.68$, $p<0.0001$) and with index TyG ($r=0.57$, $p<0.001$). There was a positive correlation between the oral glucose tolerance test with HOMA - IR ($r=0.33$, $p=0.0009$) and a poor positive correlation with index TyG ($r=0.02$, $p=0.027$). **Conclusion:** Tyg Index and HOMA-IR, can greatly help in reducing the number of individuals with diabetes and consequently the economic costs through prevention.

Keywords: Insulin resistance; Risk factors; Early diagnosis; Metabolic syndrome

Data de submissão: 13/12/2018
Data de aceite: 21/02/2020

Correspondência:

Carolina Pereira dos Santos

Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: nina82@uol.com.br

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) é uma desordem complexa composta por elementos diversos, resultado de influências genéticas e ambientais. É um importante fator de risco a diversos outros distúrbios de saúde, como doenças cardiovasculares, nefrológicas, oftalmológicas, entre outras. Pode levar de incapacidade à morte precoce, onerando o sistema de saúde e reduzindo a população economicamente ativa. A prevalência de *diabetes mellitus* (DM) em adultos nos Estados Unidos variou de 12 a 14% da população entre 2011 e 2012. Em 2015, segundo a Federação Internacional de DM, 1 em cada 11 indivíduos tem a afecção, e essa proporção aumentará para um 1 em 10, chegando à marca de 642 milhões de pessoas acometidas em 2040. O Brasil ocupará o 4º lugar no ranking dos países com maior número de diabéticos em 2040¹⁻³.

Esse expressivo panorama torna imprescindíveis diagnósticos mais precoces em busca da redução do impacto do DM sobre a sociedade. Rastreio em situação de pré-DM é uma boa estratégia na tentativa de prevenção da doença ou de suas complicações. Segundo a Associação Americana de DM⁴, os pacientes considerados de risco e que deveriam ter rastreio regulares visando à prevenção ou diagnóstico precoce são:

- Idade > 45 anos;
- Obesos ou com sobrepeso (índice de massa corporal (IMC) $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$), ou cintura abdominal (CA) > 102 cm no homem e > 88 cm na mulher;
- Parentes em primeiro grau com DM;
- Negros, hispano-americanos, asiáticos;
- Ter tido filho grande para a idade gestacional (GIG) ou DM gestacional;
- Ter hipertensão arterial sistêmica (HAS);
- HDL inferior a 35 mg/dL e ou triglicérido (TG) maior que 250 mg/dL.

Avaliação epidemiológica de resistência à insulina (RI) pode ser realizada por meio de diversos preditores como, *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR), HOMA-

-beta, Clamps Euglicêmico-hiperinsulinêmico (CEH), Teste Oral de Tolerância a Glicose (TTGO), Índice de Sensibilidade à Insulina (ISI0 - 120), Índice de Verificação de Sensibilidade à Insulina (QUICKI), índice TyG, valores de (CA) e circunferência quadril (CQ) e IMC⁵.

Em grandes investigações epidemiológicas sobre (RI) o método mais utilizado é HOMA-IR que é um método para estimar a RI baseado na relação da insulinemia e glicemia de jejum (GJ) do sangue periférico. A avaliação da RI pelo HOMA-IR esbarra na dificuldade de obtenção de valores de corte em um contexto diverso de idades, etnias, gêneros e comorbidades. O baixo investimento e facilidade da aplicabilidade na prática clínica tornam esse método vantajoso para aplicação em grandes estudos epidemiológicos. Em comparação, há o HOMA-Beta, método que avalia a função das células beta - expressa em porcentagem, enquanto o HOMA-IR é o índice de RI⁵⁻⁹.

O método CEH analisa a sensibilidade das células beta à glicose, permitindo acompanhar alterações da resposta pancreática à insulina, de acordo com flutuações nos níveis de glicemia ao longo do tempo. Sua grande vantagem é a possibilidade de estimar a sensibilidade insulínica, avaliando a sensibilidade hepática e periférica a esse hormônio, além de permitir quantificar o total de glicose metabolizado⁸.

Oposto ao que ocorre com CEH, que é manipulado artificialmente (não atingindo valores fisiológicos), o TTGO avalia a secreção de insulina em condições fisiológicas. No teste de tolerância a glicose oral (TTGO), administra-se 75g de glicose por via oral e coleta-se sangue após 120 minutos^{1,8}.

O ISI0 - 120 é um método que utiliza isótopos de carbono ¹³C/¹²C-carbono de CO₂ exalado na situação de pré-DM e de DM2 em resposta a ingestão de glicose. O ISI0 - 120 se baseiam na insulina plasmática em jejum (t_0 - início) e após 120 minutos da administração do isótopo, sendo uma vantagem no uso em situações clínicas. O cálculo utiliza a fórmula: $1/\text{ISI0}, 120 = \log \text{ médio de insulina}$. A média de glicemia entre 0 e 120 minutos é utilizada para calcular o metabolismo de taxa de depuração⁹.

Outro marcador de RI utilizado na prática clínica é o QUICKI, calculado pela fórmula: $QUICKI = 1 / (\log [\text{Insulina}] + \log [\text{Glucose}])$, cujos resultados são parecidos com o HOMA – IR¹⁰.

Valores de circunferência abdominal (CA) são utilizados como marcadores de risco para RI. O corte é diferente entre os sexos. Para os homens 102 cm e para mulheres 88 cm. O IMC e a dislipidemia (DLP) são outros métodos de análise de risco para RI¹¹⁻¹².

Existem estudos que mostram associação de mudanças, anterior ao diagnóstico de DM, em triglicerídeos (TG) e colesterol. Por exemplo, o marcador Tyg (GJ (mg/dl) x TG (mg/dl)/2) comparado ao CEH em pacientes com diferentes graus de tolerância à glicose, apresentam boa especificidade e sensibilidade para diagnóstico de RI¹³⁻¹⁴.

Na sociedade atual, tanto em países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos, observa-se um padrão de vida que leva a população para doenças cardiovasculares (DCV) (uma das importantes causas de morte) sendo o DM2 o principal fator de risco¹².

O DM2 é um dos fatores modificáveis das doenças cardiovasculares (DCV), por meio de mudanças no estilo de vida e medicamentos que levam a um controle da hiperglicemia¹². Dentro desse contexto, a obtenção de marcadores mais sensíveis na detecção da RI poderá ajudar a mapear os pacientes de risco e assim reduzir a morte precoce e as sequelas, com melhora da qualidade de vida e diminuição de custos ao sistema de saúde.

OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo principal comparar métodos acessíveis na prática ambulatorial para diagnóstico de RI, para serem utilizados como ferramentas para diagnóstico de pré-DM e com isso prever antecipadamente o risco de DM2, e como objetivo secundário analisar se o método TyG tem boa correlação com dados metabólicos para diagnóstico de RI em indivíduos não DM.

MÉTODOS

Critérios de Inclusão

Foram estudados pacientes não diabéticos atendidos consecutivamente pelo serviço ambulatorial de Clínica Médica, do Hospital do Servidor Público Estadual, “Francisco Morato de Oliveira, HSPE-FMO, no período de janeiro a dezembro de 2011, e que tinham um dos seguintes dados considerados de risco metabólico:

- Idade > 45 anos;
- Obesos ou com sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$), ou CA >102 cm no homem e > 88 cm na mulher;
- Parentes em primeiro grau com DM;
- Negros, hispano-americanos, asiáticos;
- Ter tido filho grande para a idade gestacional ou DM gestacional;
- Ter hipertensão arterial sistêmica (HAS);
- HDL inferior a 35 mg/dL e ou TG maior que 250 mg/dL.

Foi considerado HAS os níveis de pressão arterial (PA) > 140 x 90 mmHg em duas medidas em dias diferentes ou uso de hipotensores arteriais independente dos níveis PA. As medidas de PA foram obtidas na posição sentada, seguindo as recomendações da VI Diretriz Brasileira de HAS¹⁰.

Critérios de não inclusão

Pacientes com diagnóstico de DM, ou em uso de insulino terapia ou hipoglicemiantes orais.

Foi considerado portador de DM os indivíduos com valores de glicemia > 200 mg/dL, aleatória, ou glicemia de jejum (GJ) > 125 mg/dL ou TTGO > 199 mg/dL, com necessidade de dois resultados para o diagnóstico, se o paciente for assintomático¹¹.

Medidas antropométricas

Foi realizada medida da CA (ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca lateral) e CQ (ao nível do trocânter maior) e o cálculo da relação cintura/quadril (C/Q). Obteve-se também peso e altura para o cálculo do IMC (peso (kg)/altura² (m)).

Análises laboratoriais

Foram realizados exames para avaliação de alterações metabólicas tais como: uréia, creatinina, colesterol total e frações, TG, ácido úrico, GJ e TTGO realizado com coleta de glicemia 2h após ingestão de 75g de glicose, além da dosagem de insulina sérica para o cálculo do HOMA-IR pela fórmula: $\text{insulina (mU/L)} \times \text{glicose (mmol/L)} / 22.5$, que avalia RI. Como também, calculado o TyG index, pela fórmula: $\text{GJ (mg/dl)} \times \text{TG (mg/dl)} / 2$ para análise correlacionada com RI.

Estatística

Os dados das variáveis contínuas foram expressos em média \pm desvio padrão ou mediana, intervalo entre quartis quando apropriado e das variáveis categóricas em porcentagem. As correlações foram estabelecidas pelo teste de *Pearson* ou *Spearman*, as comparações das variáveis categóricas foram feitas pelo teste de *Fisher*, considerando como significância estatística valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Em seguimento ambulatorial na Instituição, no período de janeiro a dezembro de 2011, foram analisados 233 pacientes, dos quais 63% eram do sexo feminino, 66% apresentavam HAS, 71% com doenças ou lesões pré-existentes (DLP) e média de idade de $60,80 \pm 13,62$ anos. Nos dados laboratoriais a média de GJ foi de $103,30 \pm 18,98$ mg/dl, TTGO de $137,00 \pm 47,36$ mg/dl, creatinina sérica de $0,95 \pm 0,29$ mg/dl, colesterol total médio $204,90 \pm 39,55$ mg/dl, HDL-colesterol médio $50,92 \pm 13,29$ mg/dl, LDL-colesterol de $125,70 \pm 36,59$ mg/dl, TG de $144,70 \pm 72,85$ mg/dl e ácido úrico de $6,17 \pm 1,66$ mg/dl.

Em relação aos indicadores utilizados para avaliação da RI obteve-se CA média de $99,17 \pm 12,68$ cm, CQ de $105,50 \pm 13,30$ cm, relação C/Q média $0,94 \pm 0,10$, IMC de $29,32 \pm 5,50$, mediana de HOMA - IR e HOMA - BcC de 1,89 (0,90-3,57) mmol/L e 65,54% (35,71-142,90) respectivamente e medida de índice TyG de 6328 (3542-8896) mg/dl.

Dos 233 pacientes foi possível classificar 156 pela GJ em pré - diabéticos (54,48%) e euglicêmicos (45,52%). Comparando o grupo de pré-DM ($n=85$) com o grupo euglicêmico ($n=71$) encontrou-se a mesma proporção de mulheres ($n= 48$ e $n= 51$), respectivamente; $p= 0,065$, maior percentagem de pacientes com HAS, (64% e 35%, $p<0,0001$, respectivamente); e a mesma proporção de DLP, (55 e 44 respectivamente).

Avaliando correlação da GJ com os parâmetros de RI, houve correlação positiva desta com o IMC ($r=0,68$, $p<0,0001$) (**Figura 1**), e índice TyG ($r= 0,57$, $p<0,001$) (**Figura 2**). Não houve nenhuma correlação com CA, CQ, relação C/Q, HOMA - IR ou HOMA - BcC [20 X insulinemia de jejum (mmol/L) -3,5]. Houve correlação positiva do TTGO com o HOMA - IR ($r=0,33$, $p=0,0009$) e uma correlação positiva fraca com o TyG ($r= 0,02$, $p= 0,027$). Sem correlação com os demais parâmetros de RI.

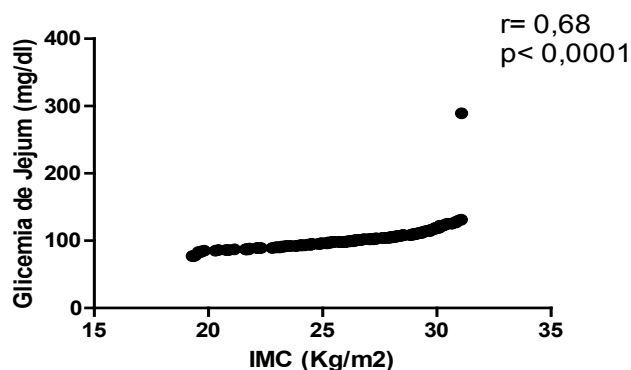


Figura 1: Correlação da glicemia de jejum com índice de massa corporal (IMC)

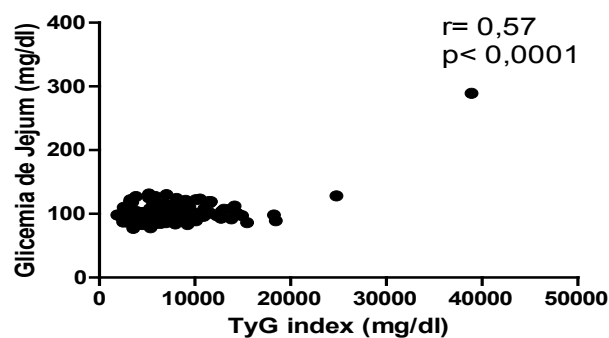


Figura 2: Correlação da glicemia de jejum com índice TyG

DISCUSSÃO

Em um panorama de crescente número de doenças crônicas, o DM2 contribui elevando em muito os custos financeiros com suas complicações. Os efeitos adversos na saúde das pessoas impõem uma sobrecarga econômica aos indivíduos e familiares afetando também os sistemas de saúde. Desse modo, o diagnóstico precoce de pré-DM, torna-se de suma importância para a saúde e a economia¹⁵⁻¹⁷.

A redução do IMC conduz à redução do DM2. O Tyg index é um bom marcador para avaliar sensibilidade à insulina, podendo, assim ser de boa utilidade clínica para análise da RI. Indivíduos normais, com TTGO alterados, apresentam maior RI devido à menor sensibilidade a insulina nos músculos esqueléticos e hepática e está sujeito a maior progressão para o DM¹⁸⁻²⁰.

Enfim, perseguir valores de normalidade nos parâmetros de RI são úteis à clínica para a avaliação dos pacientes que possam evoluir para a DM. E desse modo, os marcadores de RI, Tyg index e HOMA-IR, podem ajudar na redução do número de indivíduos com DM e consequentemente dos custos econômicos por meio da prevenção.

CONCLUSÃO

Neste estudo, o perfil de indivíduos pertencentes ao grupo com alteração glicêmica são mais, HAS e DLP e a GJ obteve boa correlação com o IMC e o marcador de RI Tyg index. Já outros parâmetros CA, CQ, relação C/Q e o marcadores HOMA – IR ou HOMA – BcC não apresentaram boa correlação. O TTGO correlacionou-se bem com o marcador HOMA-IR.

REFERÊNCIAS

1. Martins MA, Carrilho FJ, Alves VA, Castilho EA, Cerri GG, (Ed's). Clínica Médica. Barueri: Manole; 2009.
2. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. JAMA. 2015; 314(10):1021-9.
3. Internacional Diabetes Federation – IDF. Diabetes Atlas: epidemiology and research. 7 ed. 2015.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. Diabetes Care 2010; 33(Suppl 1):S11-61.
5. Taylor BJ, Matthews KA, Hasler BP, Roecklein KA, Kline CE, Buysse DJ, et al. Bedtime Variability and Metabolic Health in Midlife Women: The SWAN Sleep Study. Sleep. 2016; 39(2):457-65.
6. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A, et al. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). Nutr Metab. 2010; 7:26.
7. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: developments in research and prospects for the future. Drug Discov Ther. 2015; 9(6):380-5.
8. Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, Malloy J, Triplitt CL. Assessment of pancreatic β -cell function: review of methods and clinical applications. Curr Diabetes Rev. 2014; 10(1):2-42.
9. Ghosh C, Mukhopadhyay P, Ghosh S, Pradhan M. Insulin sensitivity index (ISI₀, 120) potentially linked to carbon isotopes of breath CO₂ for pre-diabetes and type 2 diabetes. Sci Rep. 2015; 5:11959.
10. Torres-Rasgado E, Porchia LM, Ruiz-Vivanco G, Gonzalez-Mejia ME, Báez-Duarte BG, Pulido-Pérez P, et al. Obese first-degree relatives of patients with type2 diabetes with elevated triglyceride levels exhibit increased β -cell function. Metab Syndr Relat Disord. 2015; 13(1):45-51.
11. Tsukiyama H, Nagai Y, Matsubara F, Shimizu H, Iwamoto T, Yamanouchi E, et al. Proposed cut-off values of the waist circumference for metabolic syndrome based on visceral fat volume in a Japanese population. J Diabetes Investig. 2016; 7(4):587-93.

12. Suliga E, Koziel D, Głuszek S. Prevalence of metabolic syndrome in normal weight individuals. *Ann Agric Environ Med*. 2016;23(4):631–35.
13. Han T, Cheng Y, Tian S, Wang L, Liang X, Duan W, et al. Changes in triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol may precede peripheral insulin resistance, with 2-h insulin partially mediating this unidirectional relationship: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15(1):154.
14. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015 – 2016). São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2016.
15. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2016; 351(4):380–86.
16. Smallwood C, Lamarche D, Chevrier A. Examining factors that impact inpatient management of diabetes and the role of insulin pen devices. *Can J Diabetes*. 2017; 41(1):102–107.
17. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The economic costs of type 2 diabetes: a global systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33(8):811–31.
18. Girundi MG. Remissão do Diabetes Mellitus Tipo 2 dezoito meses após gastroplastia com derivação em Y-de-Roux. *Col Bras Cir*. 2016; 43(3):149-53.
19. Moon S, Park JS, Ahn Y. The Cut-off values of triglycerides and glucose index for metabolic syndrome in american and korean adolescents. *J Korean Med Sci*. 2017; 32(3):427-33.
20. Andreozzi F, Mannino GC, Perticone M, Perticone F, Sesti G. Elevated 1-h post-load plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance are associated with a pro-atherogenic lipid profile. *Atherosclerosis*. 2017; 256:15-20.

Alana Parteli¹, Leonan Tavares Galvão¹

Uso da pieloplastia videoassistida para tratamento dos estreitamentos da junção piélico ureterais

Use of video assisted pieloplasty for treatment of ureteropelvic junction obstruction

Artigo Original

RESUMO

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

Objetivo: Analisar a experiência com a técnica de pieloplastia videoassistida para estenose da junção pieloureteral. **Métodos:** Pesquisa retrospectiva dos pacientes operados com o diagnóstico de estenose da junção pieloureteral entre os anos de 2008 a 2019 por via vídeo assistida. Foram selecionados 21 prontuários, com análise das variáveis: peso, idade, gênero, lateralidade, diagnóstico pré natal, tempo de internação, tempo de duplo J, tempo cirúrgico, melhora dos sintomas e da hidronefrose, tempo de acompanhamento, necessidade de reoperação, complicações cirúrgicas precoces (fístula e necessidade de repassagem de duplo J). **Resultados e conclusões:** O uso da lombotomia videoassistida para pieloplastia em crianças é uma ferramenta eficaz para o tratamento das síndromes da junção ureteropielíca, com redução do tempo operatório e da dificuldade técnica em proceder à anastomose uretero-pielíca, que na criança são grandes desafios para o cirurgião.

Descritores: Pelve renal; Ureter; Estreitamento uretral; Laparoscopia

ABSTRACT

Objective: To analyze the experience with the video-assisted pyeloplasty technique for ureteropelvic junction obstruction. **Methods:** Retrospective research was performed on patients operated on with the diagnosis of ureteropelvic junction obstruction between 2008 and 2019 via video assisted surgery. Summary of the data: Twenty-one medical records were selected, with analysis of the variables weight, age, gender, laterality, prenatal diagnosis, length of stay, double J time, surgical time, improvement of symptoms and hydronephrosis, follow-up time, need for reoperation, early surgical complications (fistula and need for double J pass). **Results and conclusions:** The use of video-assisted lumbotomy for pyeloplasty in children is an effective tool for the treatment of ureteropelvic junction syndromes, reducing the operative time and the technical difficulty in performing ureteropelvic anastomosis, which in children are major challenges for the surgeon.

Keywords: Kidney pelvis; Ureter; Urethral stricture; Laparoscopy

Data de submissão: 10/01/2020

Data de aceite: 17/03/2020

Correspondência:

Alana Parteli

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

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 5º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: alanaparteli@hotmail.com

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

As estenoses da junção ureteropielica (EJUP) são estreitamentos do ureter proximal na junção do ureter com a pelve renal que causam obstrução parcial ou total ao fluxo de urina. Ocorrem em cerca de 1 a cada 1500 nascidos vivos, com predominância no sexo masculino e no rim esquerdo. Podem ser classificadas em intrínsecas ou extrínsecas. As formas intrínsecas são de etiologia ainda obscura e compreendem um segmento adinâmico de ureter proximal que pode estar relacionado a depósito anormal de colágeno, alterações nos componentes musculares, deposição deficitária das células de Cajal, recanalização incompleta durante a fase embrionária, dentre outras. As formas extrínsecas são frequentemente (68% das EJUP) encontradas quando há a presença de vaso polar provocando compressão externa ao ureter ou quando há inserção anômala do ureter na pelve renal¹⁻⁶.

Embriologicamente a junção ureteropielica é formada pelo encontro do broto uretérico com o metanefro e sofre obliteração com posterior recanalização quando os metanefros começam a produzir urina^{1,4,6}.

O diagnóstico da EJUP é feito geralmente devido à descoberta de hidronefrose em exames de imagem. Frequentemente este achado ocorre ainda no período fetal durante o pré-natal, quando 48% das hidronefroses são devido à EJUP. Entretanto não é raro ocorrer durante investigação diagnóstica de crianças sintomáticas, com dor abdominal ou em flanco, vômitos, massa palpável, infecções do trato urinário, hematúria ou piúria^{3,7}.

Dada a frequência relativamente comum da EJUP, o tratamento cirúrgico de sua afecção torna-se uma das intervenções mais comuns em uropediatria⁷. A indicação de cirurgia ocorre quando há perda de função renal relativa, maior que 40% em relação ao contralateral, queda em 10% de função no mesmo rim entre dois exames, hidronefrose avançada ou em pacientes sintomáticos.

O tratamento deve garantir a drenagem adequada do fluxo urinário através do ureter³. Diversas técnicas e abordagens são propostas para assegurar tal fim: laparotomia, lomboto-

mia, videolaparoscopia robótica, endoscópica e formas vídeo assistidas.

A primeira pieloplastia aberta foi descrita em 1886 por Trendelenburg sem sucesso. Entretanto 1949 Hynes descreveu a técnica consagrada de pieloplastia desmembrada onde a área estenótica é ressecada completamente⁷. Como desvantagem das vias laparotômicas é maior dor pós-operatória e maior a morbidade, além de uma incisão pouco estética. Isso levou à busca por abordagens menos invasivas, como minilombotomias, poupadoras de músculo e extraperitoneais⁸.

O advento da videolaparoscopia veio minimizar tais problemas. Permite melhor resultado estético, menor morbidade pós-operatória e tem taxas de sucesso semelhantes aos da via aberta. O tempo cirúrgico das pieloplastias videolaparoscópicas porém, permanece elevado devido à dificuldade técnica que a anastomose ureteropielica exige, sendo esta a principal desvantagem desta via de abordagem^{2-3,7,9}.

Como forma de minimizar o tempo operatório sem prejuízo da estética e da morbidade pós-operatória, a lombotomia videoassistida foi proposta como forma de se realizar a sutura ureteropielica manualmente através da exposição pela incisão de um dos trocateres. Há redução da dificuldade técnica de uma sutura laparoscópica e consequentemente, diminuindo o tempo operatório¹⁰.

Outras vias de abordagem incluem a endoscópica que consistem na abordagem através de uma ureterosopia com dilatação e colocação de stents ou incisão endoscópica, apresentam porém resultados inferiores ao das pieloplastias convencionalmente empregadas^{3,11}.

A robótica tem sido cada vez mais empregada, com taxas de sucesso semelhantes aos da via laparoscópica, todavia com custo mais elevado⁹.

MÉTODOS

Para a análise dos casos operados no serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital do Servidor Público Estadual, "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, Brasil, foi realizada pesqui-

sa retrospectiva de todos os pacientes operados com o diagnóstico de EJUP no serviço entre os anos de 2008 e 2019 por via vídeo assistida. Foram excluídos os prontuários de pacientes operados por via de laparotomia ou completamente por via videolaparoscópica.

Como critério de inclusão considerou-se pacientes com idade inferior a 18 anos no momento da intervenção cirúrgica, independentemente do peso, com diagnóstico de estenose da junção ureteropíélica e submetidos a pieloplastia desmembrada.

Desta forma selecionou-se 21 prontuários que foram submetidos a revisão e tiveram os dados coletados e colocados em tabela. Foi utilizado o mesmo perfil de dados utilizado para a pesquisa bibliográfica exposta acima.

A técnica cirúrgica consistiu em: Posicionamento do paciente em decúbito lateral contralateral ao lado afetado; passagem de 03 trocateres (umbilical, em hipocôndrio ipsilateral e em flanco ipsilateral); dissecação de pelve renal e ureter e exteriorização da pelve dissecada através de trocarte de flanco. Através da incisão desta punção procedeu-se à pieloplastia desmembrada à Anderson-Hynes com ou sem redução pélvica.

Os pacientes não foram submetidos a um tempo de permanência padronizado de cateter duplo J. O cirurgião foi o mesmo em todos os casos. Não foi necessário o uso de drenos. O critério principal para alta hospitalar foi melhora da hematúria.

RESULTADOS

Dos 21 pacientes analisados, 14 eram do sexo masculino, ou seja, 66,6%. A média de idade em anos dos pacientes operados foi de 8,43 anos (0,3-16), com um peso médio de 32,5 kg.

O lado predominante foi o esquerdo com 47,61%, seguido pelo lado direito com 33,33% e bilateralidade em 19,04% dos casos.

O diagnóstico pré-natal foi obtido em 38,09% dos casos.

A média de tempo operatório foi de 196 minutos (120-300). O cateter de duplo J permaneceu 63,5 dias em média. O tempo de internação foi de 3,27 dias (2-6). Obteve-se melhora da

sintomatologia em 90,47% dos pacientes, com melhora da hidronefrose em 95%. A taxa de reoperação foi de 19,04% e de complicações precoces de apenas um caso, em que foi necessário repassar duplo J por perda precoce do cateter (2% de complicações precoces).

O acompanhamento ambulatorial foi realizado por 4,1 anos em média (0-9).

DISCUSSÃO

Em todas as decisões cirúrgicas, é imperativo determinar qual a abordagem mais apropriada para cada caso, preferencialmente orientando-se na medicina baseada em evidências. Metanálises, revisões sistemáticas ou estudos randomizados dão ao médico uma base de dados para auxiliar nesta decisão. Entretanto para a faixa etária pediátrica, na abordagem da EJUP, ainda existe uma certa dificuldade na decisão. Deve o cirurgião levar em consideração não somente a medicina baseada em evidências, como também sua própria experiência.

Assim, este estudo avaliou retrospectivamente uma proposta de lombotomia videoassistida, que a princípio teria os benefícios da videocirurgia e da via aberta, combinados. A maior parte do tempo cirúrgico é realizada videolaparoscopicamente e o tempo cirúrgico de maior dificuldade técnica seria abordado por via convencional. Desta forma a proposta desta metodologia é ter um tempo cirúrgico menor possível, com menor invasibilidade e facilitar tecnicamente o procedimento sem prejuízo estético do paciente.

Quando se compara o tempo cirúrgico com a metanálise de Taktak et al.⁹, vê-se que o valor médio é compatível (200 min versus 196). O tempo de internação não mostrou diferença significativa.

Registrou-se uma taxa de reoperação maior que o encontrado na literatura⁹ (19% versus 5,9%) com 95% de melhora da hidronefrose.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o uso da lombotomia videoassistida para pieloplastia em crianças é uma ferramenta eficaz para o tratamento das síndromes da junção ureteropíélica, com bons resultados clínicos e estéticos.

REFERÊNCIAS

1. Koff SA, Mutabagani KH. Anomalies of the kidney. In: Gillenwater JY. Adult and pediatric urology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.2129.
2. Williams B, Tareen B, Resnick MI. Pathophysiology and treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Curr Urol Rep*. 2007; 8(2):111-7.
3. Krajewski W, Wojciechowska J, Dembowski J, Zdrojowy R, Szydełko T. Hydronephrosis in the course of ureteropelvic junction obstruction: An underestimated problem? Current opinions on the pathogenesis, diagnosis and treatment. *Adv Clin Exp Med*. 2017; 26(5):857-64.
4. Babu R, Vittalraj P, Sundaram S, Shalini S. Pathological changes in ureterovesical and ureteropelvic junction obstruction explained by fetal ureter histology. *J Pediatr Urol*. 2019; 15(3):240.e1-240.e7.
5. Polok M, Toczewski K, Borselle D, Apoznański W, Jędrzejuk D, Patkowski D. Hydronephrosis in children caused by lower pole crossing vessels-how to choose the proper method of treatment? *Front Pediatr*. 2019; 7:83.
6. Hou A, Yiee JH. Ureteropelvic junction obstruction. In: Godbole PP, Koyle MA, Wilcox DT. Pediatric urology: surgical complications and management. 2 ed. Colorado USA: Wiley; 2015. p.76.
7. Mendrek M, Vögeli TA, Bach C. Recent advances in urologic surgical techniques for pyeloplasty. *F1000Res*. 2019; 8. Pii:F1000.
8. Sharifiaghdas F, Mirzaei M, Daneshpajoo A, Abbaszadeh S. Minimally invasive open dismembered pyeloplasty technique: Miniature incision, muscle-splitting dissection, and nopelvis reduction in children. *Asian J Urol*. 2019; 6(3):290-93.
9. Taktak S, Llewellyn O, Aboelsoud M, Hajibandeh S, Hajibandeh S. Robot-assisted laparoscopic pyeloplasty versus laparoscopic pyeloplasty for pelvi-ureteric junction obstruction in the paediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Urol*. 2019; 11:1756287219835704.
10. Robert E, Aubry E, Pecoux F, Priso RH, Sfeir R, Besson R. Pyeloplasty for pyelo-ureteric junction syndrome in children: lombo-assisted procedure versus lombotomy. *Prog Urol*. 2010; 20(3):219-23.
11. Jacobs BL, Lai JC, Seelam R, Hanley JM, Wolf JS, Hollenbeck BK, et al. The Comparative effectiveness of treatments for ureteropelvic junction obstruction. *Urology*. 2018; 111; 72-77.

Izaura Tereza Silva Guedes¹, Victor Gurgel Freire Nogueira¹, Rina Neubarth Giorgi², Roberta de Almeida Pernambuco²

Efeitos adversos cutâneos do rituximabe no tratamento da artrite reumatoide

Adverse skin effects of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis

Artigo Original

RESUMO

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

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

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, com base fisiopatológica na inflamação crônica, de acometimento sistêmico, de etiologia ainda não totalmente compreendida. O desenvolvimento dos medicamentos imunobiológicos tem alterado drasticamente o seu curso e revolucionado o tratamento de diversas doenças autoimunes. O uso de medicações imunobiológicas para tratamento da artrite reumatoide já é bem estabelecido na literatura médica, bem como a incidência e relevância de efeitos adversos relacionados ao uso dessa classe de medicamentos. Neste trabalho serão abordados os principais efeitos adversos cutâneos secundários ao uso de imunobiológicos com enfoque aos relacionados ao uso de Rituximabe. Trata-se de um estudo de prevalência, do tipo transversal, em que a obtenção de dados se deu a partir da análise de prontuários de pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide, em uso de Rituximabe, acompanhados no ambulatório de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, referentes ao período de 2015 a 2018.

Descritores: Artrite reumatoide; Artrite reumatoide/tratamento farmacológico; Rituximab

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease, with a physiopathological basis in chronic inflammation, of systemic involvement, of etiology not yet fully understood. The development of immunobiological drugs has dramatically altered the course of this disease and revolutionized the treatment of RA is already well established in the medical literature, as well as the incidence and relevance of adverse effects related to the use of this class of drugs. In this work we will address the main adverse skin effects secondary to the use of immunobiologic drugs with a focus on those related to the use of Rituximab. This is a cross-sectional prevalence study, in which data were obtained from the analysis of medical records of patients diagnosed with rheumatoid arthritis, using Rituximab, followed up at the Rheumatology outpatient clinic of Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brazil, referring to the period from 2015 to 2018.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Rheumatoid arthritis/pharmacological treatment; Rituximab

Data de submissão: 10/01/2020

Data de aceite: 14/05/2020

Correspondência:

Izaura Tereza Silva Guedes

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

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: terezaguedes.i@gmail.com

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, com base fisiopatológica na inflamação crônica, de acometimento sistêmico, cuja etiologia ainda não é totalmente compreendida, na qual a apresentação clínica compreende a poliartrite aditiva simétrica, mais comumente observada em articulações interfalangea nas proximais, punhos e tornozelos. Com o tratamento inadequado e progressão da doença pode haver destruição articular devido a erosão da cartilagem e do osso. Causa diversas deformidades articulares e, conseqüentemente, resulta em incapacidade locomotora e prejuízo funcional significativo para os pacientes, desfecho que pode ser drasticamente alterado pelo uso de imunobiológicos, quando bem indicados para tratamento da doença¹.

O desenvolvimento dos medicamentos imunobiológicos tem alterado drasticamente o curso da AR e revolucionado o tratamento de diversas doenças autoimunes. Apesar do mecanismo fisiopatológico da doença não ter sido completamente definido até o momento, o desenvolvimento de medicações que tem ação específica em alvos moleculares parece ser bastante promissor para tratamento e indução de remissão em pacientes com doenças autoimunes, incluindo a AR².

O uso de medicações imunobiológicas para tratamento da AR já é bem estabelecido na literatura médica, bem como a incidência e relevância de efeitos adversos relacionados ao uso dessa classe de medicamentos. Neste trabalho serão abordados os principais efeitos adversos cutâneos secundários ao uso de imunobiológicos com enfoque nos relacionados ao uso de Rituximabe. Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico contra a proteína de superfície celular CD-20, encontrada primariamente em linfócitos B. O uso dessa medicação foi analisado nos pacientes do ambulatório de AR do serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, no período de 2015 a 2018³.

OBJETIVOS

- Expor a frequência e os principais efeitos adversos cutâneos relacionados ao uso de Rituximabe no tratamento de pacientes com artrite reumatoide.

- Definir o grau de importância dos efeitos adversos cutâneos na decisão de manter ou descontinuar o uso de Rituximabe nos pacientes em uso dessa medicação para tratamento de artrite reumatoide.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de prevalência, do tipo transversal, em que a obtenção de dados se deu a partir da análise de prontuários de pacientes com diagnóstico de AR, em uso de Rituximabe, acompanhados no ambulatório de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, referentes ao período de 2015 a 2018. Não houve critérios de exclusão durante a obtenção de dados. Foi analisada uma amostra de 300 pacientes do ambulatório de Reumatologia que tinham o diagnóstico de Artrite Reumatoide e que estavam em uso de algum imunobiológico, dos quais 39 pacientes estavam em uso de Rituximabe.

RESULTADOS

Foram analisados 300 prontuários de pacientes do ambulatório de Reumatologia que tinham o diagnóstico de AR e que estavam em uso de algum imunobiológico (Adalimumabe, Certolizumabe, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe, Rituximabe, Tocilizumabe e Abatacepte). Entre eles, 39 pacientes estavam em uso de Rituximabe. Foi avaliada a prevalência de efeitos adversos cutâneos relacionados a cada imunobiológico anteriormente citado, e os resultados expostos no gráfico a seguir:

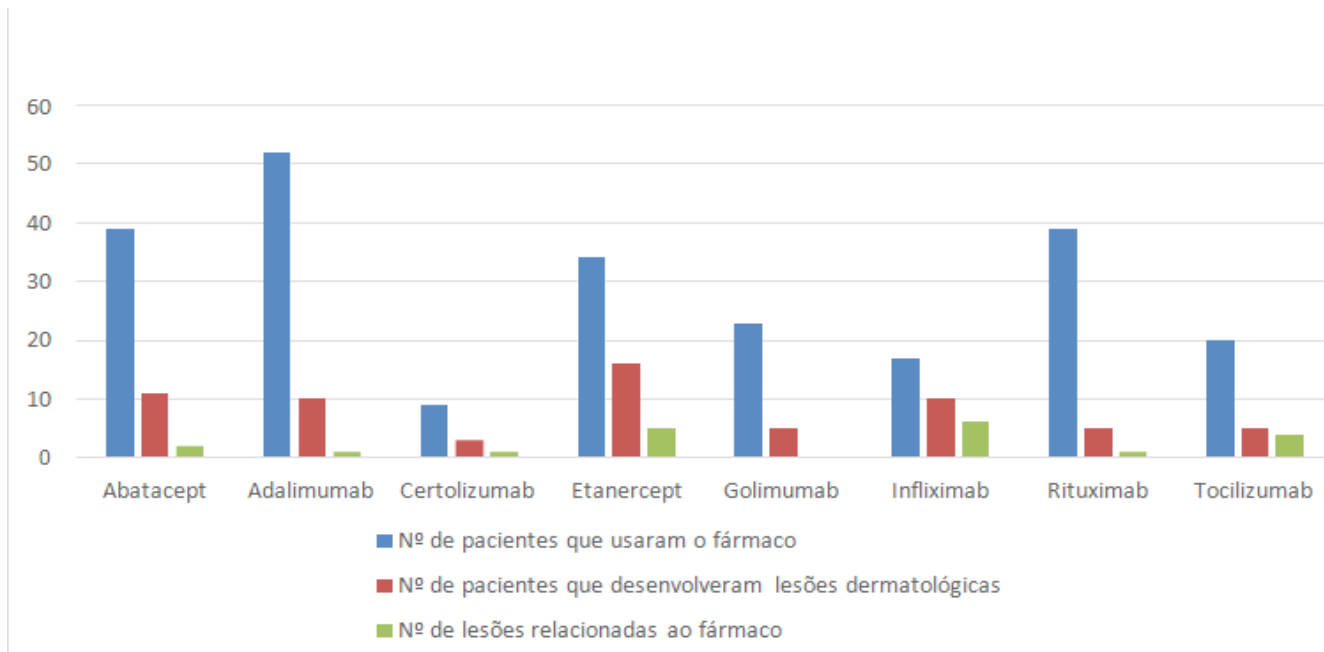


Gráfico 1: Efeitos adversos cutâneos relacionados a imunológicos; N: Número absoluto

Diversos efeitos adversos cutâneos já foram descritos e relacionados ao uso dos imunobiológicos, sendo mais representativas as reações cutâneas relacionadas à infusão, infecções bacterianas, fúngicas ou pelos vírus Herpes Simplex e Varicela Zoster, reações psoriasiformes, dermatites eczematosas, neoplasias malignas da pele, hipersensibilidade, entre outras. Dos 39 pacientes que estavam em uso de Rituximabe, cinco desenvolveram lesões dermatológicas associadas, como lentigo solar, psoríase paradoxal e urticária. Desses, apenas um paciente teve indicação de descontinuar o uso da medicação devido à gravidade das manifestações cutâneas, o que sugere boa segurança no uso da medicação, quando analisados apenas os efeitos adversos cutâneos referentes a ela.

DISCUSSÃO

Desde o momento em que os agentes biológicos passaram a ser utilizados na terapêutica da AR, o seu sucesso tem alterado drasticamente o curso da doença, afetando a qualidade de vida dos doentes e o impacto socioeconômico que os paciente com grandes deformidades acarretam à população. Na rede pública atualmente dispõe-se

de 4 classes de medicamentos biológicos aprovados para o tratamento de AR: os inibidores de TNF (Etanercepte, Golimumabe, Adalimumabe, Infliximabe e Certolizumabe), anti IL-6 (Tocilizumabe), análogo do CTLA-4 (Abatacepte) e inibidor de CD-20 (Rituximabe)⁴.

Os agentes biológicos ficam restritos para a forma moderada e grave da doença, tendo como mecanismo a imunossupressão. A escolha da medicação deverá ser individualizada, de acordo com as características do paciente, segurança, comodidade posológica, tratamentos prévios e concomitantes. Entre os efeitos adversos bem conhecidos dessas medicações, estão algumas lesões de pele e as mais descritas em literatura são: reações infusionais locais, infecções virais (herpes, varicela), bacterianas ou fúngicas, psoríase paradoxal e reações psoriasiformes, dermatites eczematosas, neoplasias malignas da pele, hipersensibilidade, entre outras⁵⁻⁶.

A AR é uma doença sistêmica crônica, marcada por artrite deformante de articulações sinoviais, gerando um impacto na funcionalidade do paciente, tanto nas atividades diárias como no trabalho, afetando, também, a sociedade. A prevalência mundial de AR varia de 0,3% a 1,0%. Em mulheres a prevalência é duas vezes maior do que

em homens, e a incidência aumenta com a idade. O pico de incidência está entre 30 e 70 anos. A doença é classificada de acordo com a sua gravidade e é dividida em: leve, moderada e grave. Atualmente são utilizadas cinco classes de medicamentos farmacológicos para o seu tratamento, que são: anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, fármacos antirreumáticos modificadores da doença (Disease Modifying Anti-Rheumatoid Drugs - DMARD) e terapia alvo com agentes biológicos⁴.

Os agentes biológicos ficam restritos para a forma moderada e grave da doença, tendo como mecanismo a imunossupressão. A escolha da medicação deverá ser individualizada, de acordo com as características do paciente, segurança, comodidade posológica, tratamentos prévios e concomitantes. Entre os efeitos adversos destacam-se as reações cutâneas, que tem prevalência considerável e causam grande desconforto aos pacientes, e são muitas vezes motivos para troca de medicação⁴.

CONCLUSÃO

O uso de medicações imunobiológicas para tratamento da AR já é bem estabelecido na literatura médica, bem como a incidência e relevância de efeitos adversos relacionados ao uso dessa classe de medicamentos. Com esse trabalho foi possível avaliar a incidência de efeitos adversos cutâneos em pacientes que usaram Rituximabe no tratamento de artrite reumatoide.

Dos 39 pacientes que estavam em uso de Rituximabe, cinco desenvolveram lesões dermatológicas associadas, como lentigo solar, psoríase paradoxal e urticária. Desses, apenas um paciente teve indicação de descontinuar o uso da medicação devido à gravidade das manifestações cutâneas relacionadas, o que sugere boa segurança no uso da medicação, quando analisados apenas os efeitos adversos cutâneos referentes ao Rituximabe.

REFERÊNCIAS

1. Litt JZ. Litt's Drug eruption reference manual including drug interactions. 15 ed. Ohio, USA: INFORMA; 2015.
2. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro GR, Laurindo IM, et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev Bras Reumatol*. 2015; 55(3):281-309.
3. Leandro MJ, St Clair EW, Romain PL. Rituximab: Principles of use and adverse effects in Rheumatoid Arthritis. *UptoDate* Aug/2019.
4. Burmester GR, Furst DE, Romain PL. Overview of biologic agents and kinase inhibitors in the rheumatic diseases. *UptoDate* Sep/2019.
5. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295(19):2275-85.
6. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(4):663-75.

Bianca Silva Pedroso¹, Rosa Maria Barbosa¹, Thais Guimarães¹

Infecção de corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmico

*Bloodstream infection by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae**

Artigo Original

RESUMO

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

A *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemas e é um patógeno multirresistente, frequente tanto nas infecções de corrente sanguínea quanto em outras infecções relacionadas à assistência à saúde. Gera aumento na morbimortalidade e custo de internação e limitação nos recursos terapêuticos. O impacto das infecções de corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* é apresentado em estudos nacionais com uma taxa de mortalidade em 30 dias de até 72%. No mundo, as taxas de mortalidade em 30 dias apresentam variações semelhantes às encontradas no Brasil. Este é um estudo retrospectivo que objetivou analisar as características epidemiológicas, clínicas e microbiológicas dos episódios de infecção da corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* resistente ao carbapenêmico no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, nos anos de 2017 e 2018 e analisar os fatores de risco para mortalidade em 30 dias nesse mesmo período. O instrumento de análise foi composto de variáveis como sexo, idade e presença de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, insuficiência renal crônica, doença pulmonar, cardiopatia, neoplasia e hepatopatia) na mesma internação. Foi levado em consideração, a unidade de internação do paciente no momento da hemocultura incidente, tempo de internação transcorrido até a positividade da hemocultura, tratamento e mortalidade em 30 dias dos casos através de análise de prontuários. Os participantes eram pacientes com infecção da corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmico, em um total de 138, com a idade variando de 20-93 anos, média de 67,8 e mediana de 70 anos, sendo 71/138 (51,4%) pertencentes ao sexo feminino, e 131 (94,9%) com comorbidades. O tempo até a positividade da hemocultura variou de 2 até 272 dias, com média de 28,7 dias e mediana de 23. O tempo até o início do tratamento variou de 9 até 17 dias. Dos pacientes analisados, 48 (63,1%) estavam internados em UTI. O tratamento foi prescrito para 88 (63,7%), utilizou-se a terapia combinada (com mais de um antimicrobiano) em 69 (78,4%), o que não interferiu na mortalidade em 30 dias quando comparado à monoterapia. O motivo da não instituição do tratamento para infecção da corrente sanguínea pela *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmico não foi avaliado. A mortalidade em 30 dias foi de 76/138 (55,1%), o fator de risco com significância estatística ocorreu em pacientes internados na unidade de terapia intensiva.

Descritores: *Klebsiella pneumoniae*; Infecção hospitalar; Terapêutica

ABSTRACT

Klebsiella pneumoniae producing carbapenemase is a frequente multi-resistant pathogen, both in bloodstream infections and in health care-related infections, generating increased morbidity and mortality and cost of hospitalization and limitation in therapeutic resources. The impact of *Klebsiella pneumoniae* producing carbapenemase bloodstream infections is shown in national studies with a 30-day mortality rate of up to 72%. World wide, mortality rates in 30 days show similar variations to those found in Brazil. This is a retrospective study that aimed to analyze the epidemiological, clinical and microbiological characteristics of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* episodes in Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brazil, in the years 2017 and 2018 and to analyze the risk factors for mortality in 30 days in that same period. The analysis instrument was composed of variables such as sex, age and presence of comorbidities (systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic renal failure, lung disease, heart disease, neoplasms and hepatopathy) in the same hospitalization. The patient's hospitalization unit at the time of the incident blood culture was taken into account, the hospitalization time elapsed until the blood culture was positive, treatment and mortality in 30 days of the cases through analysis of medical records. Participants were patients with CHS due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, in a total of 138, with age ranging from 20-93 years, mean of 67.8 and median of 70 years, being 71/138 (51.4%) women, and 131 (94.9%) with comorbidities. The time to positive blood culture ranged from 2 to 272 days, with a mean of 28.7 days and a median of 23. The time to start of treatment ranged from -9 to 17 days with a mean of -0.4 and median of 0. Of the patients analyzed, 48 (63.1%) were admitted to the ICU. Treatment was prescribed for 88 (63.7%), with combination therapy (with more than one antimicrobial) being the most used in 69 (78.4%), which did not affect mortality in 30 days when compared to mono therapy. The reason for not instituting treatment for CHS by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* has not been evaluated. Mortality in 30 days was 76/138 (55.1%), the risk factor with statistical significance occurred in patients admitted to the intensive care unit.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; Cross infection; Therapeutics

Data de submissão: 18/02/2020

Data de aceite: 28/05/2020

Correspondência:

Bianca Silva Pedroso

Serviço de Moléstias Infecciosas do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 15º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: biaspedroso@gmail.com

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

A emergência mundial das bactérias resistentes a múltiplas drogas, responsáveis por altas taxas de mortalidade, justifica a necessidade de debate sobre o tema. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por exemplo, ressalta que é preciso racionalizar o uso de antimicrobianos, pois sua prescrição maciça e indiscriminada tem gerado, como consequência o surgimento de novas cepas bacterianas multirresistentes até mesmo ao que há de mais recente, em termos de antibióticos. Há, neste caso, uma relação direta entre essa prática e o crescente número de infecções hospitalares¹.

Infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS)

A infecção associada à assistência à saúde afeta centenas de milhões de pessoas em todo o mundo e é um grande problema global para a segurança do paciente. Ao longo do século XX tornou-se crescente a necessidade de medidas intervencionistas com o objetivo de reduzi-las².

O controle das IRAS é um desafio para a saúde pública por interferir diretamente no aumento da mortalidade, geração de custo do tratamento médico e internação. Na década de 1990, o termo infecção hospitalar foi substituído por infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS), pela necessidade de ampliar o conceito a outros ambientes que prestam tais cuidados³.

Estudos apresentam a ocorrência de IRAS em 5 a 10% das internações em hospitais de cuidados intensivos em países industrializados [4] e indicam 1,7 milhões de infecções relacionadas à assistência por ano nos hospitais dos EUA².

Nos países em desenvolvimento, as ações no sentido de prevenção, identificação e controle são ainda mais necessárias, uma vez que identificou-se risco de 2 até 20 vezes superior aos dos países desenvolvidos, com proporção de pacientes infectados frequentemente excedendo 25%. No Brasil,

a porcentagem de doentes hospitalizados que ao longo da internação apresentam infecção relacionada à assistência à saúde é de 3 a 15%⁴⁻⁵.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza a adoção de ações programáticas voltadas à identificação de riscos e controle das infecções, alinhadas aos planos nacionais de objetivos em saúde. Em 2010, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), definiu a Lista de Indicadores Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, que são medidas quantitativas contínuas ou periódicas de variáveis, características ou atributos de um dado processo ou sistema monitorados periodicamente e que corroboram para a vigilância das infecções relacionadas à saúde⁶⁻⁷.

Ressalta-se que indicadores podem englobar as três dimensões de avaliação de qualidade da saúde que foram descritas por Donabedian⁸: estrutura, processo e resultado. Indicador de estrutura é definido como as informações de recursos físicos, humanos e materiais. Indicador de processo é a informação sobre a realização de determinado procedimento. Indicador de resultado é a frequência de determinado evento. Normalmente este último é o único utilizado para monitorar eventos relacionados às IRAS⁸.

Dentre os indicadores de resultado encontram-se as infecções da corrente sanguínea (ICS) em pacientes com a presença de cateter venoso central internados em unidade de terapia intensiva. Essa é definida como infecção laboratorialmente comprovada em paciente utilizando cateter central na data da infecção ou até 72 horas após a sua retirada⁷.

O patógeno e mecanismo de resistência

As enterobactérias são micro-organismos pertencentes a uma família heterogênea de bactérias gram-negativas, não esporuladas, com motilidade variável, oxidase negativos, e que crescem em meios básicos (caldo peptona), meios ricos (água

sangue, ágar chocolate e CLED), meios seletivos (Mac Conkey, EMB)⁹.

São anaeróbios facultativos (crescem em aerobiose e anaerobiose), fermentam a glicose com ou sem produção de gás, são catalase positivos, e reduzem nitrato a nitrito. Os gêneros incluídos nas enterobactérias que possuem importância clínica e geralmente estão associados a infecções hospitalares são: *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp. e *Serratia* spp.

Estudos biomoleculares foram responsáveis por descrever e identificar cinco espécies de *Klebsiella* que são: *oxytoca*, *planticola*, *terrigena*, *mobilis* e *pneumoniae*. A espécie *Klebsiella pneumoniae* subdividida em *Klebsiella pneumoniae* subespécie *pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* subespécie *ozaenae* e *Klebsiella pneumoniae* subespécie *rhinoscleromatis*.

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria gram-negativa pertencente à família das enterobactérias com forma de bastonete e aeróbia facultativa. Na classificação Ambler, pertence à classe A (*K. pneumoniae carbapenemase*, KPC)¹⁰.

Um dos principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos betalactâmicos relaciona-se à produção de betalactamase. A betalactamase é uma enzima capaz de degradar o anel betalactâmico, impedindo a ação dos antimicrobianos na parede celular da bactéria. Através da pressão seletiva induzida pelo antibiótico na bactéria surgem as enzimas betalactamases de espectro estendido (ESBL). As beta-lactamases mediadas por plasmídeos são divididas em três grupos: oxacilinases, que hidrolisam penicilinas e oxacilinas; carbenicilinas que hidrolisam penicilinas e carbenicilinas; e as betalactamases de amplo espectro que inativam penicilinas e cefalosporinas de 3ª geração¹¹⁻¹².

A carbapenemase é uma enzima que pode ser produzida por enterobactérias, frequente-

mente associada a bactérias do gênero *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Proteus* e *Morganella*. Confere resistência aos carbapenêmicos através do mecanismo de hidrólise do betalactâmico. Foi relatado para *K. pneumoniae* e *Escherichia coli* em 2009.

Para as enterobactérias produtoras de carbapenemases, a presença da enzima é capaz de hidrolisar os carbapenêmicos e reduzir a sensibilidade desta classe. O ertapenem é o primeiro carbapenêmico a apresentar resistência, por isso é o marcador mais sensível para este mecanismo de resistência.

A Anvisa recomenda que para enterobactérias sejam testados os três carbapenêmicos disponíveis no Brasil: imipenem, meropenem e o ertapenem. Com o resultado do perfil de sensibilidade intermediário ou resistente para qualquer um destes antimicrobianos, é sugestivo que o micro-organismo produz a enzima carbapenemase⁹.

A *K. pneumoniae* é um patógeno com alta capacidade de expansão clonal e troca de elementos genéticos móveis, gerando maior resistência. Também pode persistir em reservatórios humanos e criar biofilmes, que fornecem proteção contra os protocolos de desinfecção hospitalar¹³.

A enzima KPC é descrita em várias bactérias através de estudos moleculares. Possui quatro tipos; KPC- 1 (isolados em *Klebsiella pneumoniae*), KPC- 2 (isolados em *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Salmonella enterica* e *Enterobacter* sp), KPC- 3 (isolados em *K. pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*) e KPC- 4 (sem microrganismos relacionados).

O primeiro relato das KPCs foi feito nos Estados Unidos no ano de 1996. Desde então essa bactéria se expande por todo o mundial. No Brasil, as primeiras KPCs foram registradas em Recife - PE, em 2006, e no Rio de Janeiro - RJ, em 2009. Nos anos seguintes, foram relatadas em várias

localidades do país revelou, assim, a emergência do problema em muitos hospitais brasileiros¹⁴.

Verifica-se a maior incidência de infecção em hospitais de ensino ou universitários devido à variedade de doenças; à realização de procedimentos de alta complexidade, aos longos períodos de internação e ao contato de pacientes com diversos profissionais da saúde, incluindo-se estudantes¹⁵.

Fatores de risco para as ICS e os relacionados à *Klebsiella pneumoniae*

Pacientes que apresentam predisposição à infecção de corrente sanguínea por um micro-organismo resistente a múltiplas drogas, como a *Klebsiella pneumoniae*, em geral possuem riscos intrínseco e situacional. O risco intrínseco está relacionado a fatores como comorbidades, gravidade das mesmas e tratamento prescrito. Risco relacionado a situação pode ser compreendido como tempo prolongado de internação, longo período de imobilização do paciente, além de exposição a agentes infecciosos.

Fatores que contribuem para aquisição de infecção por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase, são descritos como: longo período de internação hospitalar, pacientes com comorbidades associadas (principalmente as relacionadas com imuno comprometimento), terapia imunossupressora e antibiótica, procedimentos invasivos como necessidade de ventilação mecânica, e permanência em terapia intensiva. Importante ressaltar que o ambiente hospitalar propicia a seleção de micro-organismos com maior resistência interferindo diretamente na morbimortalidade.

Terapêutica e mortalidade

A limitação do arsenal terapêutico com a ascensão de micro-organismos resistentes a múltiplas drogas é um problema presente no Brasil e no mundo.

Para o tratamento de infecções de corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* é

frequentemente administrado mais de um antimicrobiano no intuito de aumentar a ação terapêutica e consequentemente reduzir a elevada mortalidade nesses pacientes. As drogas comumente utilizadas são tigeciclina, aminoglicosídeos e polimixina.

A combinação entre ertapenem e outro carbapenêmico para o tratamento de infecções por *Klebsiella pneumoniae* pode ser justificada pela ação sinérgica com o consumo da enzima betalactamase pela interação com o ertapenem, permitindo que o carbapenem mais ativo afete a bactéria.

A terapia combinada nas infecções de corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* é utilizada por muitos centros médicos, em estudos realizados para demonstrar a diminuição da mortalidade nos pacientes com ICS a terapia combinada mostrou-se mais efetiva. Em contrapartida as evidências clínicas atuais para a formulação de diretrizes de tratamento ainda são limitadas e se fazem necessários mais estudos randomizados *in vivo* para elucidar a melhor terapêutica¹⁶⁻¹⁸.

Em uma metanálise, foi demonstrado um aumento de quase duas vezes na mortalidade associada à produção de ESBL entre pacientes com infecção da corrente sanguínea de Enterobacteriaceae¹⁹.

A mortalidade está intimamente relacionada à aquisição de infecções por micro-organismos multidroga resistente, onde o arsenal terapêutico torna-se limitado. Ainda fatores como comorbidades, tempo de internação, tipo de infecção, uso prévio de antibióticos e virulência dos isolados resistentes a carbapenêmico também podem desempenhar um papel importante para o óbito²⁰.

De acordo com dados obtidos, dos últimos anos, na Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital do Servidor Público

Estadual é notável a tendência crescente, e o protagonismo da *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmico quando comparado às outras bactérias resistentes. Os isolados de micro-organismos resistentes dentre os provenientes

de colonização e resultantes de infecção, foram encontrados com maior frequência nas unidades de terapia intensiva seguidos pela enfermaria da Clínica Médica e pronto socorro. (Figura1)

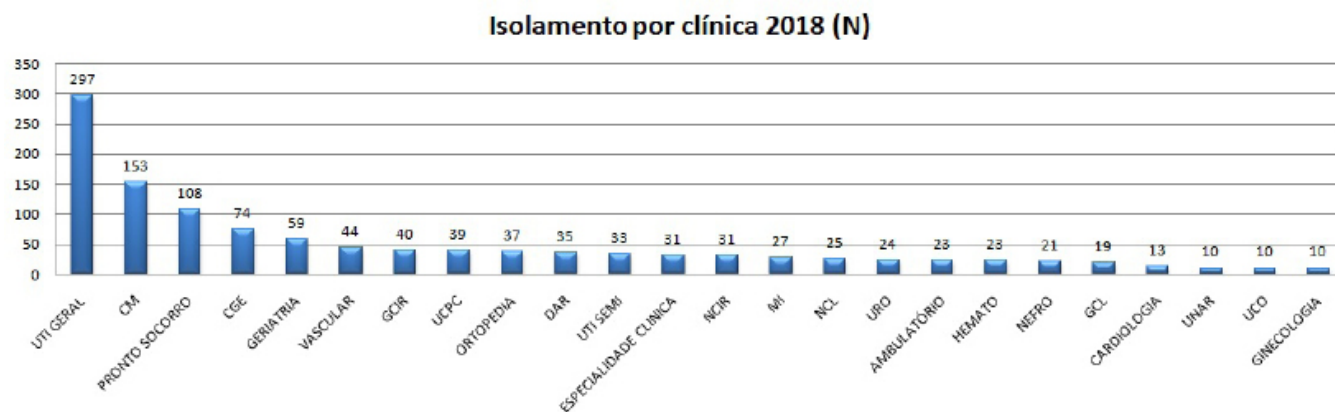


Figura 1: Isolamento de *Klebsiella pneumoniae* resistente por clínica em 2018

Fonte: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar – Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil (CCIH – HSPE)

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar as características epidemiológicas, clínicas e microbiológicas dos episódios de ICS por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmico no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, nos anos de 2017 e 2018.

Objetivo específico

Analisar os fatores de risco para mortalidade nas infecções de corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmico nesse período, no mesmo local.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, no qual foram analisados pacientes internados no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, no período de 01/06/2017 a 31/12/2018.

Os métodos de busca para os casos do estudo foram realizados através das informações do laboratório de microbiologia que forneceu lista dos casos com hemoculturas positivas com crescimento de *Klebsiella pneumoniae* coletadas no período.

A partir destes dados buscou-se no programa estatístico da Instituição as variáveis demográficas, clínicas, perfil de sensibilidade, tratamento (monoterapia e terapia combinada) e de evolução descritas abaixo.

Crítérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes com infecção de corrente sanguínea comprovada através de hemocultura realizada durante o período do estudo, com crescimento de *Klebsiella pneumoniae*, com resistência aos carbapenêmicos (Ertapenem, Imipenem e Meropenem) a partir de uma listagem fornecida pelo laboratório de microbiologia.

Critérios de não inclusão

Não foram incluídos na análise: 1) duplicatas de hemoculturas positivas do mesmo paciente em um período de 14 dias; 2) falecimento antes do início do tratamento com antimicrobiano adequado para a infecção de corrente sanguínea.

Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes

Os dados clínicos foram colhidos a partir da busca ativa no sistema de prontuário eletrônico do hospital.

O instrumento de coleta foi composto de variáveis, como sexo, idade, presença de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, insuficiência renal crônica, doença pulmonar, cardiopatia, neoplasia e hepatopatia) na mesma internação. Analisou-se também a unidade de internação do paciente no momento da hemocultura incidente e o tempo para a positividade da hemocultura.

Características microbiológicas

Além dos dados de resistência a carbapenêmicos, foram analisados o perfil de sensibilidade aos seguintes antimicrobianos: Amicacina, Ciprofloxacino, Sulfametoxazol Trimetoprima, Tigeciclina e Colistina.

A Tigeciclina não foi testada em todos os pacientes, apenas nos que apresentavam perfil de resistência para Polimixina.

Avaliação das medidas terapêuticas

A antibioticoterapia adequada para o combate das infecções de corrente sanguínea dos participantes foi analisada. O antimicrobiano foi considerado adequado se apresentasse sensibilidade no antibiograma para a bactéria em estudo.

Para o tratamento, foi considerado monoterapia a utilização de um antibiótico com sensibilidade para a bactéria estudada (Polimixina, Aminoglicosídeo e Tigeciclina). Terapia combinada foi considerada para tratamentos com mais

de um antibiótico com os seguintes antimicrobianos; Polimixina, Aminoglicosídeo (Gentamicina e Amicacina), Meropenem e Tigeciclina.

Avaliação do desfecho

Todos os pacientes foram analisados quanto à saída hospitalar (alta ou óbito), e calculado o tempo entre a hemocultura incidente e o desfecho. Na análise dos fatores de risco para a mortalidade foi utilizada a mortalidade em 30 dias após a hemocultura incidente.

Análise estatística

Todas as variáveis foram transcritas para uma planilha eletrônica.

As variáveis independentes foram expressas através de sua razão de risco ("oddratios" - OR) e os seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% foram estimados. Os cálculos estatísticos foram realizados através do EPI-INFO versão 7.2.

Limitações do estudo

Não foram avaliados através de escore de gravidades os pacientes hospitalizados.

Não foi acrescentado ao estudo a concentração mínima inibitória (MIC) da *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmico isolada nas hemoculturas dos pacientes.

Os dados de início e término de tratamento não foram obtidos na coleta das informações do estudo.

Os isolados de *Klebsiella pneumoniae* foram submetidos apenas a teste fenotípico através do antibiograma.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram obtidas 173 hemoculturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos. Foram excluídas 26 duplicatas e 9 pacientes com critérios de não inclusão, totalizando 138 pacientes com ICS para análise.

Dados demográficos

Dos 138 pacientes analisados, 71 (51,4%) eram mulheres. A idade variou de 20-94 anos com média de 67,8 anos e mediana de 70 anos.

A presença de comorbidades foi verificada em 131 dos 138 pacientes, correspondendo a 94,9% do total. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito. As demais estão presentes e descritas na tabela 1.

Os setores de internação foram distribuídos em unidades de terapia intensiva, que constam: emergência, semi-intensiva, coronariana e crítica.

Especialidades clínicas foram agrupadas; clínica médica (10/35=28,6%), hematologia (4/35=11,4%), infectologia (4/35=11,4%), neuro-clínica (4/35= 11,4%), nefrologia (3/35=0,85%), geriatria (2/35=0,57%), gastroclínica (2/35=0,57%), cardiologia (2/35=0,57%), pneumologia (1/35=0,28%), e outras especialidades clínicas (3/35=0,85%).

As clínicas cirúrgicas foram agrupadas da seguinte forma: cirurgia geral (9/18) neurocirurgia (4/18), ortopedia (3/18), otorrinolaringologia (3/18) e ginecologia (1/18).

Tabela 1: Descrição das comorbidades encontradas nos pacientes com ICS por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmico (n=131)

Comorbidades	n	%
HAS	88	63,7
DM	59	42,7
Neoplasia	39	28,3
Cardiopatia	33	23,9
IRC	26	18,8
Doença Pulmonar	18	13
Hepatopatia	6	4,3

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; **DM:** Diabetes melito; **IRC:** Insuficiência renal crônica

O tempo entre a internação e a cultura incidente variou de 2 a 242 dias com média de 28,7 dias e mediana de 23 dias.

Os dados de perfil de sensibilidade para os outros antimicrobianos testados estão descritos na tabela 2.

Tabela 2: Perfil de sensibilidade dos antimicrobianos testados para *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos em sangue

Antimicrobiano	n (%)
Amicacina	61/138 (44,2)
Ciprofloxacina	5/138 (0,3)
Sulfametoxazol-trimetoprim	15/138 (10)
Polimixina B	90/132 (68)
Tigeciclina	22/92 (23)

O tempo para positividade da hemocultura variou de 2 até 242 dias com média de 28,7 dias e mediana de 23.

O tempo para iniciar o tratamento foi de 9 até 17 dias com média de 10,4 e mediana de 0.

O tratamento para infecção de corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* foi prescrito para 88/138 (63,8%) pacientes e 50/138 (36,2%) não trataram. A terapia combinada foi utilizada em 69 (78,4%) dos pacientes e monoterapia em 19 (21,5%). O motivo pelo qual estes pacientes não receberam tratamento não foi avaliado.

Dos pacientes tratados com monoterapia 19 (21,5%); 13 (68,4%) receberam tratamento somente com Polimixina, 4 (21%) receberam Tigeciclina e 2 (10,5%) receberam Amicacina.

A terapia antimicrobiana combinada foi prescrita nos seguintes esquemas; 33 (47,8%) Polimixina e Meropenem, 13 (18,8%) Polimixina e Amicacina, 7 (10,1%) Polimixina e Tigeciclina, 5 (0,72%) Amicacina e Meropenem, 5 (0,72%) Polimixina, Meropenem e Amicacina, 4 (0,58%) Polimixina, Amicacina e Tigeciclina e 2 (0,29%) Amicacina e Tigeciclina.

A mortalidade geral encontrada foi de 97/138 (70,2%) e a mortalidade em 30 dias foi de 76/138 (55,1%).

Tabela 3: Análise univariada dos fatores de risco para mortalidade em 30 dias dos pacientes com ICS

Variável	Óbito 30 dias (n=76)	Sobrevida 30 dias (n=62)	p
	n(%)	n(%)	
Sexo feminino (n=71)	37 (48,6)	34 (54,8)	0,49
Idade (média em anos)	69,4	65,8	0,08
Comorbidades	n(%)	n(%)	p
Hipertensão arterial sistêmica	52 (68,4)	36 (58)	0,21
Diabete melito	35 (46)	24 (38,7)	0,39
Neoplasia	23 (30,2)	16 (25,8)	0,57
Cardiopatias	19 (25)	14 (22,6)	0,84
Insuficiência renal crônica	12 (15,8)	14 (22,6)	0,38
Doença pulmonar	11 (14,5)	7 (11,2)	0,62
Hepatopatia	5(6,6)	1(1,6)	0,22
Unidade de internação	n(%)	n(%)	p
Unidade de terapia intensiva	48(63,1)	23(37,1)	0,003
Tratamento	n(%)	n(%)	p
Sim	47(61,8)	41(66,1)	0,72
Monoterapia	9(11,8)	10(16,1)	0,62
Combinada	38(50)	31(44,9)	1,00

As variáveis com $p < 0,05$ foram avaliadas por análise multivariada. A análise multivariada encontra-se descrita na tabela 4.

Tabela 4: Análise multivariada dos fatores de risco para mortalidade em 30 dias dos pacientes com ICS

	OR	IC 95%	p
UTI (n=71)	2,9	1,4 - 5,8	0,002

DISCUSSÃO

Confirmando os estudos anteriormente apresentados a *Klebsiella pneumoniae* é o micro-organismo prevalente no serviço analisado, em relação a outras bactérias, como: *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *E coli*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Pseudomonas*, *SCN* e *VRE* no ano de 2018. As infecções de corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae*, resistente a carbapenêmico foi de 194 (15,52%) de um total de 1250 registros de microrganismos identificados em hemocultura multidroga resistente.

Destaca-se que as KPCs isoladas em unidades de terapia intensiva foi de 89 (7,1%) do total de 1250, o que representa 45,9% da incidência da bactéria em todo hospital.

No estudo, a idade média de 67,8 anos dos pacientes é similar a observada na literatura, que varia de 60 a 73 anos. Demonstrou também uma característica intrínseca do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, que é o atendimento de pacientes idosos a partir dos 60 anos, conceito estabelecido pela OMS, 2002²¹⁻²².

Ainda notou-se que esses pacientes, em sua maioria, apresentavam comorbidades. No entanto, não demonstraram estatisticamente impacto na mortalidade. Em contrapartida, estudos anteriores afirmam que doenças como diabetes melito, insuficiência renal crônica e tumor sólido influenciaram para o óbito em pacientes como estes pesquisados²³⁻²⁴.

Os pacientes internados em unidades de cuidados intensivos morreram mais do que

comparados a outros setores analisados no estudo. Possivelmente, fatores como gravidade da doença de base, tempo de internação, necessidade de medidas invasivas interferiram diretamente para o desfecho final.

Na análise do tempo entre a internação do paciente e a positividade da cultura obteve-se a mediana de 23 dias. Um estudo nacional demonstrou associação estatisticamente relevante com mediana de 34 dias, condizente com demais dados na literatura que indicavam um tempo de hospitalização e hemocultura positiva variando de duas a quatro semanas. Tais dados podem sugerir a relação da aquisição de um micro-organismo multidroga resistente com o aumento do tempo da permanência em ambiente hospitalar²⁵⁻²⁶.

É preciso destacar que o cálculo da mediana indicou que houve atraso na introdução do tratamento adequado das infecções de corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmico, que poderia ter ocorrido pela falta da oportunidade do médico assistente do paciente em verificar o resultado final da hemocultura ou pela demora do laboratório na liberação final da mesma.

A polimixina foi o antimicrobiano mais prescrito no estudo, para o tratamento das infecções de corrente sanguínea, tanto em uso combinado como em monoterapia. O perfil de sensibilidade da *Klebsiella pneumoniae* (KPC) a polimixina no HSPE ainda é alto, mas gera preocupação devido ao uso indiscriminado desse antimicrobiano, levando ao aumento da resistência bacteriana. Dados na literatura sugerem elevada mortalidade em pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a polimixina. No Brasil, em algumas instituições informam a taxa de resistência a este antibiótico superior a 9% para terapêutica de enterobactérias produtoras de KPC. O Relatório Anual da Rede Europeia de Vigilância de Antibióticos (EARS-Net), publicado em 2016, relatou uma percentagem média

de resistência aos carbapenêmicos igual a 6,1%, com distribuição predominante na Grécia, Itália e Romênia. No mundo é uma droga amplamente utilizada e sendo muitas vezes a última opção de tratamento para o combate de micro-organismos multirresistentes até mesmo pelo fato da escassez de arsenal terapêutico²⁷⁻²⁸.

A mortalidade geral do estudo foi semelhante à encontrada na literatura com taxas variando de 22 a 72%, dependendo das diferentes características populacionais estudadas. O atraso para o início do tratamento, a redução do arsenal terapêutico e inadequação da terapia empírica são fatores que influenciam para o aumento na mortalidade.

A mortalidade em 30 dias não mostrou diferença estatística em pacientes que administraram antibióticos em monoterapia ou terapia combinada, seja ela dupla ou tripla. Deve-se levar em consideração as limitações do estudo e as características dos pacientes analisados dentro de uma amostra pequena com centro único. Há discordância na literatura que mostra redução na mortalidade com o uso combinado de antimicrobianos na terapêutica de infecções de corrente sanguínea. Giannella, 2015 indica o uso de carbapenêmico em altas doses na terapia combinada. Mesmo com alto nível de resistência a ele, houve efeito protetor e melhores resultados^{24,29}.

CONCLUSÃO

O estudo demonstrou o reflexo da ascensão de micro-organismos multidroga resistente na mortalidade. Apesar de fatores limitantes, como a falta de escore de gravidade, dados sobre a duração de tratamento para as infecções de corrente sanguínea dos pacientes hospitalizados, dados sobre a presença ou não de micro-organismos em crescimento na hemocultura nesse mesmo período (bacteremia polimicrobiana) e as características genotípicas da *Klebsiella*

pneumoniae resistente a carbapenêmicos, notou-se a importância do início precoce da terapêutica apropriada para o desfecho final. Além disso, apesar de não terem sido analisadas no estudo, medidas preventivas como higienização das mãos dos profissionais de saúde, manutenção de controle de materiais invasivos impactam na redução da aquisição de germes multirresistentes.

Para a efetividade do tratamento de infecções graves causadas por bactérias multirresis-

tentes o uso de monoterapia ou terapia combinada ainda é uma dúvida que exige mais estudos para nortear a escolha já restrita da melhor terapêutica. É possível que a utilização de novos esquemas com inibidores de betalactamase como Ceftazidima-avibactam e Meropenem-vaborbactam em terapia combinada venham a ser uma alternativa no combate de bactérias gram negativas multirresistentes.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Investigação e controle de bactérias multirresistentes. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2007.
2. Siegel RE. Emerging gram-negative antibiotic resistance: daunting challenges, declining sensitivities, and dire consequences. *Respir Care*. 2008; 53(4):471-79.
3. Padoveze MC, Fortaleza CM. Infecções relacionadas à assistência à saúde: desafios para a saúde pública no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2014; 48(6):995-1001.
4. Pittet D, Allegranzi B, Storr J, Bagheri Nejad S, Dziekan G, Leotsakos A, et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *J Hosp Infect*. 2008; 68(4):285-92.
5. Abramczyk ML, Carvalho WB, Medeiros EA. Preventing catheter-associated infections in the Pediatric Intensive Care Unit: impact of an educational program surveying policies for insertion and care of central venous catheters in a Brazilian teaching hospital. *Braz J Infect Dis*. 2011; 15(6):573-7.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Indicadores nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
7. Fortaleza CMCB, Padoveze MC, (Coord's). Epidemiologia para a prevenção e controle de infecções relacionadas a assistência à saúde: princípios e práticas. São Paulo: APECIH; 2016.
8. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA*. 1988; 260(12):1743-8.
9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção em serviços de saúde. Brasília, DF: Editora Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2004.
10. Santos DF. Características microbiológicas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas no meio ambiente hospitalar de pacientes com infecção nosocomial [Dissertação]. Goiânia, Go: Universidade Católica de Goiás; 2007.
11. Trabulsi LR, Toledo MR. Resistência bacteriana a drogas. In: Trabulsi LR, Alterthum F. Microbiologia. 3 ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.105-9.
12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de prevenção de infecção relacionada à assistência à saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017.
13. Reyes J, Aguilar AC, Caicedo A. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: microbiology key points for clinical practice. *Int J Gen Med*. 2019; 12:437-46.

14. Rios VM, Almeida MT. Carbapenemases: um problema em evolução. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia; 2015.
15. Perna TD, Puiatti MA, Perna DH, Pereira NM, Couri MG, Ferreira CM. Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero *klebsiella* em uma Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Soc Bras Clín Méd.* 2015; 13(2): 119-23.
16. Cprek JB, Gallagher JC. Ertapenem-Containing double-carbapenem therapy for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 60(1): 669-73.
17. Bulik CC, Nicolau DP. Double-Carbapenem therapy for carbapenemase-producing *klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(6):3002-4.
18. Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and future of carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) infections. *Antibiotics.* 2019; 8(3): 122.
19. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(5):913-20.
20. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20(7):1170-5.
21. Alvim AL, Couto BR, Gazzinelli A. Perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência a saúde causadas por enterobactérias produtoras de carbapenemase. *Rev Esc Enferm USP.* 2019; 53:e03474.
22. Seibert G, Hörner R, Meneghetti BH, Righi RA, Forno NLFD, Salla A. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola. *Einstein.* 2014; 12(3):282-6.
23. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Viscoli C, Viale P, Tumbarello M. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(12):1357-62.
24. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacoble DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(7):2133-43.
25. Lavagnoli LS. Enterobactérias resistentes aos Carbapenêmicos em dois Hospitais da Área Metropolitana de Vitória-ES e seus fatores associados [dissertação]. Vitória, ES: Universidade Federal do Espírito Santo; 2016.
26. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Losifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31(12):1250-6.
27. Brescini L, Morroni G, Valeriani C, Castelletti S, Mingoia M, Simoni S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* from bloodstream infections in a tertiary referral center in Italy. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1):611.
28. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 01/2013: medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2013.
29. Tascini C, Viaggi B, Menichetti F. Comment on: Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(10): 2921.

Guilherme Aquarone Salzstein¹, Pedro Fernandes Cardoso¹, Fernando Marcelo Ignacio¹, Leandro Sousa Rosa¹

Balanço hídrico positivo em pacientes críticos

Positive water balance in critical patients

Revisão de Literatura

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

RESUMO

Introdução: Já se sabe acerca da importância do manejo hemodinâmico inicial do paciente em choque circulatório e que uma de suas etapas pode contemplar a fluidoterapia massiva para manejo da pós-carga. Porém novos dados vêm sugerindo que aquilo que acontece em nível macrocirculatório, não necessariamente se reflete no nível tecidual. Com isso tornou-se essencial aprofundar a pesquisa em relação à manipulação adequada de fluidos para buscar os melhores desfechos para os pacientes e, também, formas mais acuradas de se estimar o balanço hídrico dos indivíduos para melhor orientar esta manipulação. **Discussão:** Após revisão da literatura, verificou-se que balanço hídrico positivo foi associado qualitativa e quantitativamente com inúmeros desfechos negativos como: maior tempo em ventilação mecânica, maior incidência de injúria renal, maior incidência de complicações infecciosas, piores desfechos neurológicos, maior tempo de internação hospitalar e em UTI. Ainda se verificou aumento geral da morbimortalidade. Dois métodos foram considerados promissores para aferição do balanço hídrico: a dosagem do "mid-regional pro-adrenomedullin" (MR-proADM) e a bioimpedância elétrica. Porém há que se determinar ainda sua custo-efetividade com segurança. A maioria dos estudos revisados foi observacional, o que não torna possível determinar causalidade. **Conclusão:** Estudos revisados demonstraram benefícios em relação ao uso conservador de fluidoterapia e à utilização de novas ferramentas para mensuração do balanço hídrico. Porém há necessidade de um desenho mais robusto (que exclua vieses inerentes a estudos observacionais) para avaliar benefícios do manejo conservador e das novas ferramentas propostas.

Descritores: choque; Balanço hídrico; Complicações

ABSTRACT

Introduction: It is already known about the importance of the initial hemodynamic management of patients with circulatory shock, which in one of its stages includes massive fluid therapy for afterload management. But new data have suggested that what happens at the macrocirculatory level does not necessarily reflect at the tissue level. With this, it became essential to deepen the research regarding the proper management of fluids to seek the best outcomes for patients and more accurate ways to estimate patients' water balance to better guide this management. **Discussion:** After reviewing the literature, it was found that positive water balance was qualitatively and quantitatively associated with numerous negative outcomes such as longer mechanical ventilation, higher incidence of renal injury, higher incidence of infectious complications, worse neurological outcomes, longer hospital stay and in ICU. There was also a general increase in morbidity and mortality. Two methods were considered promising for water balance measurement: "mid-regional pro-adrenomedullin" (MR-proADM) dosage and electrical bioimpedance. However, their cost-effectiveness has yet to be determined safely. Most of the reviewed studies were observational and causality could not be determined. **Conclusion:** Revised studies have shown benefits in relation to conservative management of fluid therapy and the use of new tools for water balance measurement. However, a more robust design (which excludes biases inherent in observational studies) is needed to assess the benefits of conservative management and the proposed new tools.

Keywords: Shock; Water balance; Adverse effects

Data de submissão: 28/11/2019

Data de aceite: 04/02/2020

Correspondência:

Pedro Fernandes Cardoso

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

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

Conhece-se a importância do manejo hemodinâmico inicial do paciente em choque circulatório e que uma de suas etapas pode contemplar a fluidoterapia massiva para otimização da pós-carga. Também se tem estabelecido o conceito de resposta metabólica às lesões corporais decorrente da ação das citocinas pró-inflamatórias iniciais e do hormônio do estresse. Sabe-se que ocorre uma fase de resposta inicial a qual representa um choque distributivo caracterizado por vasodilatação arterial e transcapilar com extravasamento de albumina causando a diminuição da pressão oncótica do plasma. A disfunção microcirculatória e o edema intersticial secundário conduzem a uma hipoperfusão sistêmica e, portanto, ao prejuízo na oxigenação regional de tecidos. Como resposta compensatória aos reflexos neuroendócrinos e devido a uma potencial injúria renal, naturalmente ocorre o acúmulo de sódio e água no organismo, o que torna o balanço hídrico positivo inerente à fase inicial de muitos pacientes críticos. Embora na primeira fase do choque a ressuscitação com fluidoterapia liberal guiada por metas seja mandatória, uma ressuscitação com fluidos excessivos, aumenta a pressão hidrostática microvascular e pode promover acúmulo de líquido intersticial. Esta sobrecarga de fluido tem sido associada a prejuízos na função orgânica, levando, por exemplo, a quadros de hipertensão intra-abdominal (HIA) ou lesão renal aguda (LRA) que podem culminar em um desfecho clinicopior. Cabe ainda ressaltar que pacientes graves precisam de mais líquidos para alcançar a otimização cardiovascular, portanto, neste ponto, há de se reconhecer que o balanço hídrico pode ser considerado em certos casos, um marcador de gravidade sem estabelecer necessariamente nestas circunstâncias, uma relação de causalidade direta com os desfechos ruins para os indivíduos¹. Deve-se estar atentos à importância de manter o foco na microcirculação em detrimento da macrocirculação, pois muitas vezes a sobrecarga de

volume apesar de manter parâmetros hemodinâmicos mensuráveis na meta estabelecida, não leva em consideração e muitas vezes não se confirma naquilo que é visto em nível tecidual².

Mecanismos de prejuízo hemodinâmico relacionados à sobrecarga de fluido em pacientes sépticos foram descritos por inúmeros autores^{3,4}. Já foi previamente sugerido, por exemplo, que o aumento da pressão venosa central (PVC) pode reduzir o gradiente de perfusão orgânica e consequentemente o fluxo de oxigênio e nutrientes para os tecidos. Há associação da congestão venosa a lesão renal aguda⁵, disfunção hepática⁶ e outros prejuízos microcirculatórios. Nos pulmões a sobrecarga volêmica associada ao aumento da pressão venosa central, ainda que não haja aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, também pode contribuir para o surgimento de edema devido ao comprometimento da drenagem do ducto torácico para o sistema venoso central⁷. Outros aspectos relevantes decorrentes do edema intersticial encontram-se no prejuízo da mobilização precoce do paciente, aumento na diluição da droga nos líquidos corporais (interferindo na farmacocinética dos medicamentos ofertados) e aumento no risco do desenvolvimento de lesões por pressão⁸.

Para fins práticos de assistência com vistas a desfechos favoráveis para o paciente a avaliação do estado volêmico e do balanço hídrico pode apresentar como uma tarefa difícil⁹. Foi demonstrada uma fraca relação entre peso corporal e balanço hídrico, pois pacientes críticos normalmente têm alterações em sua massa corpórea em função do estado catabólico em que se encontram. Além disso, marcadores de volume extracelular como proteínas plasmáticas e níveis de hemoglobina também apresentam baixa correlação com o balanço de sódio e água. Portanto, com as ferramentas disponíveis, a monitorização do balanço hídrico é atualmente um desafio e, para este fim, já se discute o uso de novas ferramentas.

DISCUSSÃO

Ao se abordar o mérito dos desfechos decorrentes da conduta conservadora em detrimento da liberal, no que tange balanço hídrico, em 2006 a *ARDS NETWORK* publicou resultados de um estudo prospectivo randomizado controlado onde com uso de uma estratégia de gerenciamento de fluido conservador. Isso resultou em um relativo equilíbrio no balanço hídrico nos primeiros 7 dias. O grupo de intervenção do estudo demonstrou uma redução no tempo de ventilação mecânica e de internação na UTI. Nessa mesma linha de pesquisa, conduziu-se um estudo prospectivo e observacional de 320 crianças com lesão pulmonar aguda, internada em duas grandes unidades de terapia intensiva pediátrica. Foi demonstrado que um balanço hídrico positivo estava associado com menor número de dias livre de ventilação mecânica independentemente da presença ou não de disfunção orgânica extrapulmonar. Não houve evidência da correlação entre o balanço hídrico positivo e insuficiência renal e cardiovascular, idade ou gênero neste estudo^{12,13}. Também já se verificou que pacientes com maior acúmulo de fluídos no momento da suspensão da ventilação mecânica apresentavam significativamente um período mais longo para a extubação¹¹. Pacientes com diagnóstico de influenza estudados em várias Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) em Taiwan¹⁴ revelaram que um balanço hídrico inicial menos positivo precocemente e mais negativo tardiamente (realizado em pacientes sem choque circulatório) foi associado à menor taxa de mortalidade em 30 dias. A influência da administração liberal de fluidos foi relacionada também a maior tempo de ventilação mecânica, internação em UTI e hospitalar em pacientes com trauma grave¹⁵, apesar de a mortalidade ter sido equiparada (6%) entre os grupos estudados (com e sem intervenção).

A oligúria é uma situação comum na UTI e é considerado um biomarcador precoce e sensível de lesão renal, pois pode preceder as alterações

de creatinina em um diagnóstico de insuficiência renal aguda. Em estudos recentes a evidência aponta que tanto um balanço hídrico positivo, quanto a oligúria são importantes preditores de mortalidade em pacientes criticamente enfermos. O acúmulo de líquidos é uma complicação lógica e esperada de um paciente oligúrico devido à excreção prejudicada de água e sódio. Porém, em uma análise de 306 pacientes com lesão renal aguda do *Fluid and Catheter Treatment Trial (FACTT)*, o balanço hídrico positivo mostrou-se independentemente associado com a mortalidade tanto em pacientes oligúricos, quanto em não oligúricos¹⁶. Isto também se repetiu em um grande estudo multicêntrico europeu em pacientes críticos com lesão renal aguda, onde um saldo positivo de fluidos foi um importante fator associado ao aumento da mortalidade em 60 dias, mas não houve ajuste e análise de subgrupos para volume de urina embora todos os pacientes fossem portadores de afecção renal aguda¹⁷.

Em pacientes sépticos com insuficiência renal aguda, mostrou-se que a fluidoterapia adicional (apesar de um estado hemodinâmico aparentemente normal) não só não conseguiu melhorar a função renal, mas também levou ao acúmulo desnecessário de fluídos com consequente deficiência da troca gasosa em nível pulmonar. Sendo assim a associação entre a necessidade de terapia de substituição renal e um aumento do tempo da ventilação mecânica sugere uma forte relação entre sobrecarga hídrica, lesão renal aguda e dinâmica pulmonar de trocas gasosas. Neste contexto identificou-se maior mortalidade naqueles pacientes que não alcançaram um balanço negativo em pelo menos um dos 3 primeiros dias após a internação na UTI^{18,19,20}. Além disso, na lesão renal aguda (muito comum na sepse) associada à sobrecarga de fluidos, podem ocorrer outras complicações que acabam fazendo o caminho inverso e eventualmente resultam em quadros infecciosos graves que, por sua vez, podem levar à sepse. Os mecanismos são diversos e entre os principais está

o surgimento de edema de alças intestinais promovendo isquemia, alteração da peristalse, proliferação e possivelmente translocação bacteriana²¹.

No que se refere ao sistema nervoso central, foram correlacionados o nível de balanço hídrico com o Escore de Coma de Glasgow (ECG) em pacientes durante a admissão e após 30 dias de evolução em um hospital universitário na China. No estudo, descobriu-se a associação de piores desfechos neurológicos em pacientes em que o balanço foi muito (> 3673 ml) ou pouco (< 637 ml) positivo. Entretanto, nos pacientes em que o balanço foi muito positivo, houve maior incidência da associação de hipertensão intracraniana refratária e prejuízo renal agudo grave, além de este ser o único parâmetro que se mostrou associado isoladamente com o desfecho neurológico desfavorável²².

O acúmulo de fluidos é comumente visto em pacientes críticos na UTI, geralmente tendo por etiologia uma associação entre resposta inflamatória sistêmica, fluidoterapia guiada por metas e injúria renal aguda, culminando com sobrecarga volêmica. Conforme se observa em uma quantidade crescente de evidências, esta sobrecarga demonstra-se uma preditora independente de morbidade, mortalidade, aumento do tempo de necessidade de ventilação mecânica, maior tempo de estadia na UTI e maior tempo de internação hospitalar^{17,18,23}.

Uma série de situações específicas pode conduzir à cascata iatrogênica decorrente da fluidoterapia, por exemplo, na lesão pulmonar aguda, na síndrome da angústia respiratória aguda (LPA/SDRA), em pacientes submetidos à cirurgia abdominal, cirurgia cardíaca e em pacientes sépticos²³.

O estudo europeu SOAP (2006) avaliou pacientes em sepse na tentativa de estabelecer fatores de pior prognóstico, concluindo que a idade e o balanço hídrico cumulativo nas primeiras 72 horas do início do choque séptico foram fatores

fortemente relacionados com a sobrevida na UTI, tendo sido o último o único fator modificável entre os dois²⁴.

Um artigo recente de revisão publicado em 2017 avaliou os desfechos negativos associados ao acúmulo de fluidos em pacientes sépticos. Propôs, de fato, uma estratégia para se atingir um balanço hídrico negativo nos estágios mais tardios do choque séptico. Partindo-se do modelo proposto por Vincent e De Backer acerca do manejo dos estados de choque, definido em quatro fases (1. Salvage / Rescue; 2. Optimization; 3. Stabilization; 4. De-escalation), os autores propõem um estado de neutralidade com tendência a negatização do balanço hídrico a partir da fase 3 (se necessário com uso de diuréticos). Esta fase de estabilização normalmente ocorre no segundo dia de choque séptico, quando os pacientes podem apresentar oligúria, assim como disfunção de outros órgãos e sistemas. Isto incrementa o risco do paciente para desfechos ruins e deve alertar para a possibilidade de acúmulo de fluidos e suas consequências, ou seja, neste ponto a administração excessiva de fluidos provavelmente não é benéfica. Já na fase 4 deve-se objetivar um balanço negativo. Racionalmente entende-se hoje que no início a maioria dos pacientes em fase de tratamento de resgate para o choque é submetida a uma sobrecarga volêmica inicial. O intuito é reduzir os danos precoces promovidos pelo quadro, negligenciando potenciais efeitos deletérios causados pela sobrecarga volêmica que viriam a ocorrer a médio e longo prazo e que, nesta ocasião, seriam relativamente supérfluos. No entanto, tem-se aceito cada vez mais que talvez mesmo nas fases iniciais do choque exista uma tendência pela precoce introdução de vasopressores para correção da hipotensão associada a sepse (após 20 a 25ml/kg de volume), para poupar o paciente da sobrecarga volêmica mesmo nas fases iniciais.

Foi realizado um estudo que associou o início precoce de vasopressores (< 2 h) com menor tempo de hipotensão e mortalidade, porém ainda

é incerto se volumes baixos de ressuscitação são seguros e efetivos no contexto de estudos randomizados. Durante as fases 3 e 4 (Vincent e De Baker) já há evidências mais robustas de que é seguro o uso de diuréticos e diálise com ultrafiltração para se atingir balanço negativo (FACTT trial). Já se demonstrou inclusive que, para pacientes edemaciados, a ultrafiltração pode atingir taxas de 500mL/h em pacientes com insuficiência cardíaca sem prejuízo hemodinâmico pois esta é a provável velocidade de retorno dos fluidos do interstício edemaciado para a composição do volume circulante efetivo²⁵.

Uma revisão sistemática de 2016 que avaliou a eficácia e segurança de uma abordagem conservadora de administração de fluidos (ou mesmo a remoção ativa com uso de diuréticos e terapia de substituição renal) em adultos e crianças com síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) não encontrou diferença significativa em mortalidade ao comparar-se estratégia conservadora com a estratégia liberal ou cuidados usuais (RR 0.92, 95% CI 0.82-1.02). Em contrapartida, foi encontrado benefício ao se verificar aumento na quantidade de dias livres de ventilação invasiva (diferença média 1.82 dias, 95% IC 0.53-3.10) e menor tempo de permanência em UTI (1.88 dias, 95% IC 0.12-3.64)^{12,13}. Há uma forte evidência de que, possivelmente, o balanço hídrico positivo pode muitas vezes representar um fator secundário de mortalidade por deixar o paciente mais tempo exposto a situações de risco que *per se* submetem o mesmo a maior exposição para desfechos negativos.

O estudo DoReMiFa²⁶ teve como objetivo investigar o impacto do balanço hídrico diário e o acúmulo de fluidos na mortalidade de pacientes criticamente enfermos apresentando ou não disfunção renal. Estudo de coorte prospectiva, multicêntrico, analisou 1734 pacientes admitidos em UTIs de nove países. Destes, 57% não

apresentaram disfunção renal, 32% apresentaram e 11% necessitaram de terapia de substituição renal. O acúmulo de fluidos foi notado nos três grupos, sendo definido como a percentagem de ganho cumulativo no balanço hídrico em relação ao peso na admissão. Foi encontrado um aumento do risco de morte hospitalar de 7,5% (OR 1.075 - IC 1.055 - 1.095) para cada 1% de acúmulo após a quantidade máxima de fluidos (que foi definida pelo pico positivo de sobrecarga volêmica de cada paciente no balanço diário). A velocidade de acúmulo foi um fator independentemente associado à mortalidade após análise multivariada. Resultados semelhantes foram encontrados em uma coorte retrospectiva²⁷. Foi estabelecida uma divisão do balanço hídrico em pontos de corte associados a maior mortalidade hospitalar. Levando em conta também a presença ou ausência de doença renal crônica (DRC) e desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA) durante a internação em pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico admitidos em UTIs. Foi observado que cada litro acumulado no cálculo do balanço hídrico nas primeiras 72h da admissão na UTI estava independentemente associado à mortalidade hospitalar, 1.06 [95% CI] 1.04–1.08; $p < 0.001$).

Na prática, em setores de alta complexidade, muitas vezes a contabilização dos “ganhos” e “perdas” pode ser errática, pois há ocasiões em que o ganho com fluidos de menor volume (presentes na diluição de drogas, por exemplo), que pode chegar a 1,5 litro e mantém uma média de 1 litro aproximadamente, é negligenciado no cálculo do balanço hídrico final¹¹.

O monitoramento acurado do balanço hídrico é crucial para guiar a reposição volêmica. Biomarcadores novos e confiáveis capazes de prever o estado volêmico foram pesquisados⁹. Dos biomarcadores avaliados, apenas o MR-proADM (fator de reparação após lesão endotelial) teve associação significativa com acúmulo de fluidos. Foi determinado um limiar de MR-proADM capaz de prever um balanço maior que 4L (1,123

nmol/L - Sensibilidade 60%; Especificidade 90%). O estudo revelou que o MR-proADM pode ser usado como um biomarcador relacionado ao acúmulo de sódio e água no espaço extracelular, durante a primeira semana de permanência em UTIs nos pacientes críticos. Um biomarcador de fácil aferição e confiável como este pode ser útil e melhorar o monitoramento e manejo de fluidos em UTIs. Ainda há outra alternativa melhor que o balanço hídrico mensurado de maneira convencional: a bioimpedância elétrica. Este método foi experimentado em uma coorte prospectiva¹⁰ e mostrou-se superior na predição de mortalidade em pacientes que acumularam fluido em excesso. Obviamente constitui método de alto custo, porém, havendo repercussão no tempo de internação e outros desfechos negativos, é possível que posteriormente haja compensação para este custo. Outra vantagem destes métodos (tanto a bioimpedância, quanto o MR-proADM) é que eles podem poupar a equipe do setor da tarefa da anotação das “perdas” e “ganhos”, bem como cálculo do balanço hídrico, tornando-a mais disponível para outras eventuais tarefas e menos sobrecarregada.

Apesar de haver inúmeras evidências recentes sugerindo os benefícios do uso da fluidoterapia com parcimônia e introdução de agentes vasoativos de maneira precoce, ainda não se conseguiu com estudo de desenho que possa estabelecer umnexo de causalidade maior entre estas condutas e desfechos positivos a longo prazo, como um ensaio clínico ou meta-análises de ensaios em nível de grupo ou individual. Também não se tem metas definidas e nem fluxogramas para determinar o mínimo de fluidos que deveriam ser administrados em condutas conservadoras e nem o tempo ideal exato ou aproximado para início dos agentes vasoativos em uma eventual abordagem conservadora.

Apesar de já haver uma boa evidência da superioridade de outras técnicas para aferição do balanço hídrico em pacientes críticos, ainda

há que se estabelecer o quanto isto é factível e vantajoso do ponto de vista financeiro para que haja acesso universal a este tipo de ferramenta no contexto local.

CONCLUSÃO

Muitos estudos demonstram benefícios em relação ao manejo conservador de fluidoterapia e ao uso de novas ferramentas para mensuração do balanço hídrico. Porém há necessidade de um desenho mais robusto (que exclua vieses inerentes a estudos observacionais) para avaliar benefícios do manejo conservador juntamente com determinação de metas exatas para volume e tempo de início de agentes vasoativos e, também, para avaliação da possibilidade de implementação de novas ferramentas de maior acurácia para aferição do balanço hídrico.

REFERÊNCIAS

1. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, Malbrain ML. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care* 2012; 2(Suppl 1):S1.
2. Simpson N, Lamontagne F, Shankar-Hari M. Septic shock resuscitation in the first hour. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23(6):561-566.
3. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 6:107-115, 2010.
4. O'Connor ME, Prowle JR. Fluid overload. *Crit Care Clin*. 2015; 31(4):803-821.
5. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(7):589-596.
6. Van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, Van Beek AP, Van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail*. 2010; 16(1):84-90.

7. Laine GA, Alen SJ, Katz J, Gabel JC, Drake RE. Effect of systemic venous pressure elevation on lymph flow and lung edema formation. *J Appl Physiol*. 1986; 61(5):1634–38.
8. Vidal MG, Weisser JR, Gonzalez F, Toro MA, Loudet C, Balasini C, et al. Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008; 36(6):1823–31.
9. Vigué B, Leblanc PE, Moati F, Pussard E, Foufa H, Rodrigues A, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: results of the EN-VOL study. *Crit Care*. 2016;20(1):363.
10. Samoni S, Vigo V, Reséndiz LI, Villa G, De Rosa S, Nalesso F, et al. Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: comparison between bioelectrical impedance vector analysis and cumulative fluid balance recording. *Crit Care*. 2016;20:95.
11. Bashir MU, Tawil A, Mani VR, Farooq U, A DeVita M. hidden obligatory fluid intake in critical care patients. *J Intensive Care Med*. 2017;32(3):223-27.
12. Cerda J, Sheinfeld G, Ronco C. Fluid overload in critically ill patients with acute kidney injury. *Blood Purif*. 2010; 29(4):331–38.
13. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract*. 2011;2011:854142.
14. Chao WC, Tseng CH, Chien YC, Sheu CC, Tsai MJ, Fang WF, et al. Association of day 4 cumulative fluid balance with mortality in critically ill patients with influenza: a multicenter retrospective cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190952.
15. Mezidi M, Ould-Chikh M, Deras P, Maury C, Martinez O, Capdevila X, Charbit J. Influence of late fluid management on the outcomes of severe trauma patients: a retrospective analysis of 294 severely-injured patients. *Injury*. 2017;48(9):1964-71.
16. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(5):966–73.
17. Payen D, Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*. 2008; 12: R74.
18. Van Biesen W, Yegenaga I, Vanholder R, Verbeke F, Hoste E, Colardyn F, Lameire N. Relationship between fluid status and its management on acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) patients with sepsis: a prospective analysis. *J Nephrol*. 2005; 18(1):54-60.
19. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2008;12(4):169-171.
20. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest*. 2000; 117(6):1749-54.
21. Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(4):615–21.
22. Zhao Z, Wang D, Jia Y, Tian Y, Wang Y, Wei Y, et al. Analysis of the association of fluid balance and short-term outcome in traumatic brain injury. *J Neurol Sci*. 2016;364:12-8.
23. Teixeira C, Garzotto F, Piccinni P, Brienza N, Iannuzzi M, Gramaticopolo S, et al. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17(1):R14.
24. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006; 34(2):344–53.
25. Marenzi G, Lauri G, Grazi M, Assanelli E, Campodonico J, Agostoni P. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 38(4):963–8.
26. Garzotto F, Ostermann M, Martín-Langerwerf D, Sánchez-Sánchez M, Teng J, Robert R, et al. The Dose Response Multicentre Investigation on Fluid Assessment (DoReMIFA) in critically ill patients. *Crit Care*. 2016;20(1):196.

27. Neyra JA, Li X, Canepa-Escaro F, Adams-Huet B, Toto RD, Yee J, Hedayati SS. Cumulative fluid balance and mortality in septic patients with or without acute kidney injury and chronic kidney disease. *Crit Care Med*. 2016;44(10):1891-900.
28. Van Biesen W, Yegenaga I, Vanholder R, Verbeke F, Hoste E, Colardyn F, Lameire N. Relationship between fluid status and its management on acute renal failure (ARF) in Intensive Care Unit (ICU) patients with sepsis: a prospective analysis. *J Nephrol*. 2005; 18(1):54-60.
29. Pittard MG, Huang SJ, McLean AS, Orde SR. Association of positive fluid balance and mortality in sepsis and septic shock in an Australian cohort. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45(6):737-43.
30. Besen BA, Taniguchi LU. Negative fluid balance in sepsis: when and how? *Shock*. 2017;47(1 Suppl 1):35-40.

Gabriela Pereira Molina¹, João Manoel Silva Júnior¹

Hipotermia e anestesia

Hypothermia and anesthesia

Revisão de Literatura

RESUMO

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

A hipotermia é o principal distúrbio de temperatura no período perioperatório e acomete mais da metade de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. Quando não detectada e adequadamente tratada traz consigo consequências deletérias, tais quais coagulopatia e maior necessidade de hemotransfusão, infecção de ferida operatória, arritmias, despertar prolongado, maior tempo de internação hospitalar e conseqüentemente piora na morbimortalidade deste grupo. O conhecimento de seu mecanismo auxilia na sua prevenção e melhor cuidado do paciente cirúrgico, com destaque para os mais vulneráveis, como crianças e idosos.

Descritores: Hipotermia; Anestesia; Cuidados Pré-Operatórios; Transtornos de Coagulação Sanguínea; Morbimortalidade

ABSTRACT

Hypothermia is the main temperature disturbance in the perioperative period and assaults more than the half of the patients under surgical procedures. When it is not properly detected and treated brings deleterious consequences, such as coagulopathy and increased need of blood transfusion, wound infection, arrhythmia, prolonged awakening, longer hospitalization time and consequently increased morbimortality in this group. The knowledge of its mechanisms helps to prevent and to provide better care to the surgical patients, mainly those more vulnerable, as children and the elderly.

Keywords: Hypothermia; Anesthesia; Preoperative Care; Blood Coagulation Disorders; Morbidity and Mortality

Data de submissão: 30/01/2018

Data de aceite: 06/11/2019

Correspondência:

Gabriela Pereira Molina

Serviço de Anestesiologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: molinapgabriela@gmail.com

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

Humanos, por se tratarem de seres homeotérmicos, requerem manutenção de sua temperatura central quase que constante. Quando a temperatura central sofre alterações significativas, há deterioração da função metabólica que pode resultar em morte.

A função da termoregulação, portanto, é manter o corpo funcionando em variações mínimas na temperatura central. A inibição deste sistema pelas drogas anestésicas, associada a uma sala cirúrgica fria, tende a tornar os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos hipotérmicos¹.

Estudos mostraram que hipotermia leve (34-36°C) triplica a morbimortalidade cardiovascular, triplica a incidência de infecção de ferida operatória, aumenta a perda sanguínea e a necessidade de hemotransfusão em 20%, além de prolongar a recuperação anestésica e a internação hospitalar.

Dessa forma, a manutenção da normotermia perioperatória é mandatória a fim de se obter um desfecho favorável para os pacientes cirúrgicos, visto que medidas simples podem evitar complicações desastrosas.

Termorregulação normal

A termorregulação, como vários outros sistemas de controle da homeostase, parte da tentativa de minimizar perturbações através de *feedbacks* positivos e negativos, cujos sinais partem de todos os tecidos do corpo.

O processo de termorregulação ocorre em três fases: sinal aferente, regulação central, resposta eferente².

Inicialmente receptores térmicos localizados em toda a superfície corporal enviam estímulos para o hipotálamo. As células sensitivas ao tato térmico frio são anatômica e fisiologicamente diferentes àquelas sensitivas ao calor. Os estímulos frios viajam através de fibras A delta, enquanto os estímulos de calor, por fibras C não mielinizadas, através do trato espinotalâmico até o encéfalo²⁻³.

Os sinais são então integrados, principalmente no hipotálamo, a fim de gerarem uma resposta eferente. Não se sabe como o limite a partir do qual é gerada uma resposta é estabelecido, mas parece ser mediado por algumas substâncias, tais

quais noradrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptano, acetilcolina, PGE1 e neuropeptídeos, e que varia de acordo com o ciclo circadiano^{1,4}. Exercícios, alimentação, exposição a drogas e adaptação ao calor ou frio parecem influenciar nestes limites.

A partir disto, as respostas efetoras geradas variam de medidas comportamentais (como movimentação voluntária, adoção de posturas que minimizem ou aumentem exposição de pele, mudança de ambiente e escolha de roupas mais adequadas) a respostas autonômicas.

Dentre as respostas autonômicas à queda da temperatura central, a vasoconstrição cutânea é a mais efetiva, uma vez que a convecção e a radiação são dois mecanismos importantes de perda de calor. A termogênese sem tremor acontece primordialmente na musculatura esquelética e na gordura marrom e duplica a produção de calor em crianças, mas não significativamente em adultos⁵⁻⁶. Os tremores, por sua vez, aparentemente não são efetivos em crianças pequenas, mas nos adultos aumentam a produção de calor em 50 a 100%.

Em resposta ao aumento da temperatura central, o óxido nítrico medeia vasodilatação cutânea, mas o único mecanismo capaz de dissipar calor do corpo em um ambiente com temperatura maior que a central é a sudorese^{1,7}.

Crianças regulam bem sua temperatura corporal. Por outro lado, idosos, portadores de determinadas enfermidades (doenças neuromusculares, por exemplo) e usuários de determinadas medicações (como drogas anticolinérgicas, que inibem a sudorese) têm a homeostase térmica prejudicada⁸.

Termorregulação durante a anestesia

Durante a anestesia geral, devido à inconsciência e frequentemente bloqueio neuromuscular, medidas comportamentais de controle da temperatura estão abolidas. Além disso, todas as drogas anestésicas prejudicam as respostas autonômicas às mudanças de temperatura, de forma que a temperatura gatilho para desencadear as respostas para aquecimento do corpo está discretamente mais baixa, enquanto para resfriamento, mais alta.

A hipotermia é o distúrbio de temperatura mais comum durante o período perioperatório, tanto devido à interação das drogas anestésicas

com os mecanismos de termorregulação quanto por causa da exposição ao ambiente frio do centro cirúrgico.

O calor é transferido do paciente para o meio de quatro maneiras: radiação, convecção, condução e evaporação, sendo as duas primeiras os principais mecanismos^{1,9}.

Durante a anestesia geral, a hipotermia se instala de maneira padrão: inicialmente há uma queda brusca na temperatura central, que, paulatinamente, é seguida por uma queda lenta e linear. Por fim, a temperatura central se estabiliza e mantém-se virtualmente constante.

Os bloqueios de neuroeixo também desencadeiam alterações nos mecanismos termorregulatórios, provavelmente mediadas pela interação com as vias aferentes de transmissão de sensação térmica, com diminuição da temperatura central. Por outro lado, estes pacientes conseguem gerar tremor, de forma que surge um paradoxo: um paciente hipotérmico, mas que nega estar sentindo frio¹⁰.

Os tremores que tipicamente acontecem depois do bloqueio do neuroeixo são precedidos por hipotermia central e vasoconstrição acima do nível do bloqueio e surgem, aparentemente, quando há redistribuição do calor das regiões mais frias (abaixo do nível do bloqueio) para as mais aquecidas (acima do nível do bloqueio)¹⁻². Algumas drogas, tais quais meperidina, clonidina, dexmedetomidina e sulfato de magnésio, podem ser utilizadas para tratar tremores pós bloqueio de neuroeixo, mas a medida mais importante é manter o paciente normotérmico¹¹.

Hipotermia perioperatória

A hipotermia é o distúrbio térmico mais comum no período perioperatório. Diversas funções no organismo são temperatura-dependentes, de forma que a hipotermia, ainda que leve, pode trazer efeitos adversos.

Coagulopatia

A diminuição de 1 a 2 graus Celsius na temperatura central causa prejuízo reversível na agregação plaquetária, via redução do tromboxano A3 e impacto negativo na formação do *plug* plaquetário. Ainda cursa com prejuízo no aparato enzimático da cascata de coagulação, diminuindo a formação do coágulo. Esses dois mecanismos combinados resultam em aumento da perda sanguínea e necessidade de hemotransfusão em até 20%^{1,12}.

Aumento de infecção de ferida operatória

Há pelo menos três mecanismos que explicam a influência da hipotermia sobre o sistema imune: redução da perfusão no tecido da incisão cirúrgica, o que dificulta o acesso local às células de defesa; diminuição na motilidade dos macrófagos; e diminuição da formação de tecido cicatricial, o que aumenta a chance de deiscência e infecção secundária. Um estudo randomizado com 200 pacientes submetidos a cirurgia colorretal mostrou que pacientes normotérmicos apresentaram menores taxas de infecção de ferida operatória (6%) em comparação com aqueles mantidos até 2 graus Celsius hipotérmicos (19%)¹³.

Prolongamento do efeito de drogas

A hipotermia, ainda que leve, é responsável pelo aumento da duração de algumas drogas utilizadas na anestesia, com destaque para os bloqueadores neuromusculares. A ação do vecurônio, por exemplo, dura duas vezes mais no paciente hipotérmico, e a do atracúrio, 60%. O nível plasmático do propofol está aumentado em 28% durante a hipotermia, o que se deve principalmente à redução do fluxo sanguíneo hepático. Deste modo, pacientes hipotérmicos estão sujeitos a complicações como bloqueio neuromuscular residual e a despertar mais prolongado^{1,14-15}.

Tremores

São complicações temidas devido ao aumento da taxa metabólica e do consumo miocárdico de oxigênio, o que pode levar à isquemia coronariana em pacientes suscetíveis mantidos hipotérmicos³.

Isquemia miocárdica

A hipotermia relaciona-se ao aumento do tônus simpático e, portanto, aumento plasmático de norepinefrina. Desta forma, a taxa metabólica e o consumo de oxigênio aumentam, particularmente se acompanhados de tremores. Em pacientes com doença isquêmica coronariana, estas alterações podem levar a arritmias e a infarto agudo do miocárdio^{1,3}.

Monitorização da temperatura

A monitorização da temperatura central é importante para avaliar a hipotermia intraoperatória, prevenir o superaquecimento e facilitar a detecção de hipertermia maligna.

Existem atualmente vários tipos de termômetros disponíveis. A maioria dos "probes"

utilizados no termômetro axilar, nasofaríngeo e esofágico são “termistors”, isto é, semicondutores cuja resistência elétrica diminui com o aumento da temperatura. Os “probes” utilizados na membrana timpânica do tipo termopar são muito mais acurados que os infravermelhos e garantem registro contínuo e em tempo real da temperatura central¹⁴.

Onde monitorizar

Tecidos ricamente perfundidos compõem o compartimento onde se mensura a temperatura central, que é uniforme e mais alta, quando comparada com o resto do corpo. Para avaliar a temperatura deste compartimento, deve-se mensurá-la na artéria pulmonar, no esôfago distal, na membrana timpânica ou na nasofaringe. Mesmo em situações com mudanças bruscas da temperatura, como na circulação extra-corpórea, a temperatura aferida nestes locais é fidedigna^{3,15}.

A temperatura central pode ainda ser estimada com acurácia aceitável usando-se termômetros orais, axilares, retais ou na bexiga, porém não refletem em tempo real mudanças abruptas da temperatura.

Termômetros de pele, onde a temperatura é mais baixa que a central, não servem para confirmar achados de hipertermia maligna em humanos, bem como a temperatura retal. Logo devem ser utilizados com cautela.

Quando monitorizar

A monitorização da temperatura central deve ser instituída em pacientes submetidos a anestesia geral com duração superior a trinta minutos, e em todos os pacientes submetidos a procedimentos que durem mais de uma hora^{2,16}.

Durante os primeiros trinta minutos após a indução anestésica, há queda da temperatura central de 0,5 a 1,5 graus Celsius, resultante da redistribuição de calor pelo corpo além de outros fatores. Dessa forma, procedimentos mais curtos que esse tempo geralmente não precisam de monitorização da temperatura^{1,4}.

Excluindo-se procedimentos em que a hipotermia é especificamente indicada, os pacientes devem ser mantidos com temperatura central superior a 36 graus Celsius.

Prevenção e manejo da hipotermia

A hipotermia instala-se na maioria dos pacientes cirúrgicos não aquecidos. Mesmo na-

queles em uso de dispositivos para aquecimento ela surge transitoriamente por redistribuição do calor. Classicamente, há diminuição da temperatura central na primeira hora de procedimento, mas se esta queda vai prosseguir depende da temperatura da sala, porte da cirurgia, características do paciente e uso de mecanismos de aquecimento ativo ou de isolantes térmicos^{3,17}.

Várias estratégias estão disponíveis e vão desde pré-aquecimento (antes da indução anestésica) a uso de isolantes térmicos ou dispositivos que ativamente aumentam a temperatura central do paciente.

Pré-aquecimento

Aquecer os pacientes antes da indução anestésica não aumenta necessariamente a temperatura central, mas o calor absorvido pelos tecidos periféricos diminui o gradiente térmico entre periferia e compartimento central. Desta forma, a redistribuição de calor responsável pela queda de temperatura observada nos primeiros minutos de cirurgia torna-se menos significativa³.

Isolamento térmico

O uso de isolante térmico diminui em até 30% a perda cutânea de calor, em uma sala cirúrgica com temperatura habitual. O material utilizado para isolar o paciente é de importância menor, visto que a camada de ar mantida entre o isolante e a superfície do paciente é o que realmente minimiza a perda de calor. Apesar disso, quando este método é usado sem associação com outro que permita aquecimento ativo, os pacientes tornam-se e se mantêm hipotérmicos durante procedimentos cirúrgicos.

Mecanismos de aquecimento ativo

Aquecimento de superfície cutânea

A pele é facilmente acessada. Pode ser aquecida de maneira segura e é responsável pela maior parte da perda de calor do corpo para o ambiente. Mantas térmicas, colchões com circulação de água aquecida e vestuários com resistores térmicos estão disponíveis no mercado e tem eficácia semelhante.

Mantas e colchões térmicos com ar aquecido são os dispositivos mais utilizados, pois, oferecem aquecimento a uma grande superfície cutânea. Há, por outro lado, uma preocupação em relação ao aumento de infecção de ferida operatória, uma vez que teoricamente há uma

interferência do fluxo de ar do colchão no fluxo laminar de ar, o que poderia levar bactérias em direção à incisão cirúrgica. Porém não há evidências que correlacionem o uso desses dispositivos com complicações infecciosas.

Aquecimento de fluidos

Fluidos aquecidos não aumentam a temperatura central ativamente, pois não podem ser aquecidos muito além da temperatura central^{1,18}. Portanto, não compensam a hipotermia inicial gerada pela redistribuição nem a perda de calor pela superfície cutânea. Da mesma forma, o uso de soluções aquecidas para lavar a cavidade peritoneal também não aumenta significativamente a temperatura central.

Por outro lado, o uso de fluidos intravasculares ou intraperitoneais não aquecidos resfria o paciente consideravelmente. Cada litro de fluido infundido à temperatura ambiente diminui a temperatura central em 0,25 graus Celsius em um paciente de 70kg. O mesmo acontece quando se infunde uma unidade de concentrado de hemácias resfriada. Desta forma, fluidos administrados em grandes quantidades (mais de 1litro/hora) e unidades de hemácias resfriadas devem ser aquecidos antes da infusão.

Aquecimento de gases inalados

A capacidade térmica do ar é baixa. O calor de vaporização, necessário para umidificar os gases secos, é mais alto, mas ainda assim insignificante quando comparado à taxa metabólica dos pacientes. Desta maneira, a perda de calor pela via aérea é baixa e o aquecimento de gases inalados não é uma estratégia clinicamente significativa.

Cateteres endovasculares de troca de calor

Os cateteres endovasculares são mais efetivos na troca de calor que qualquer outro método de superfície. Por ser mais caro e invasivo, seu uso é limitado, restringindo-se basicamente ao estabelecimento de hipotermia terapêutica em casos selecionados.

Hipotermia terapêutica

A hipotermia perioperatória relaciona-se a várias complicações, mas também pode representar alguns benefícios. Portanto, o manejo da temperatura merece a mesma análise criteriosa dos riscos e benefícios, como qualquer outra decisão terapêutica.

O cérebro

Por algum tempo relacionou-se a hipotermia leve e proteção cerebral à queda da taxa metabólica deste órgão. Porém altas doses de isoflurano ou barbitúricos também conseguem suprimir a taxa metabólica da mesma maneira, mas, com menos eficácia que a hipotermia. Desta forma, observou-se que outros mecanismos também estavam associados à hipotermia, como a menor liberação de aminoácidos excitatórios¹.

Em trauma crânio encefálico (TCE), o benefício da hipotermia não está bem estabelecido. Pode ser instalado logo depois do trauma, antes da instalação de hipertensão intracraniana (hipotermia profilática), ou como tratamento para hipotermia intracraniana refratária (hipotermia terapêutica). De toda forma, a duração e o grau de hipotermia não estão bem estabelecidos, além de que o reaquecimento pode relacionar-se a HIC rebote⁴.

Pequenos estudos não randomizados sugeriram que a hipotermia pode melhorar o desfecho após acidente vascular isquêmico, porém não há recomendação formal.

O coração

Em cirurgias cardíacas, a hipotermia pode ser induzida a fim de conferir proteção contra isquemia tecidual. Apesar de hipotermia intensa ter sido utilizada para facilitar a circulação extracorpórea por décadas, dados atuais sugerem que seja inútil e até mesmo deletéria, por associar-se a disfunção ventricular e não conferir proteção contra disfunção cognitiva pós-operatória. Assim, atualmente está limitada a casos em que se necessita de parada total da circulação. Nos demais, a hipotermia leve mostrou-se mais benéfica¹.

CONCLUSÃO

Apesar da manutenção da normotermia durante o período perioperatório ser um objetivo conhecido, hipotermia não intencional ocorre frequentemente durante o ato anestésico e cirúrgico por diversos mecanismos, sendo o principal a redistribuição de calor entre o compartimento central e a periferia.

A hipotermia triplica o risco de eventos adversos cardiovasculares, aumenta o sangramento e a necessidade de hemotransfusão, bem como infecção da ferida operatória e tempo de

internação. Além de alterar a farmacocinética dos anestésicos e prolongar sua duração. Por outro lado, é a hipotermia severa é o principal mecanismo de neuroproteção em procedimentos que necessitam de parada total da circulação. Dessa

forma, salvo quando requerida pela natureza do procedimento cirúrgico, deve ser evitada. Para isto, cabe entender seu mecanismo e lançar mão de estratégias para contorná-la e garantir o conforto e segurança dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Miller RD. Miller's Anesthesia. 8ª ed. Estados Unidos: Elsevier; 2015.
2. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. Neurosurgery. 2017; 80(1):6-15.
3. Sessler D. Perioperative Temperature Management [Internet]. [Cited 2020 may 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/perioperative-temperature-management>.
4. Iohom G. Monitoring during anesthesia [Internet]. [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/monitoring-during-anesthesia>.
5. Poveda VB, Galvão CM, Santos C. Fatores relacionados ao desenvolvimento de hipotermia no período intra-operatório. Rev Latinoam Enferm. 2009; 17(2):1-7.
6. Biazotto CB, Brudniewski M, Schmidt AP, Auler Júnior JO. Hipotermia no período peri-operatório. Rev Bras Anestesiol. 2006; 56(1):89-106.
7. Sessler DI. Mild perioperative hypothermia. New Engl J Med. 1997;336(24):1730-37.
8. Yousef MK, Dill DB, Vitez TS, Hillyard SD, Goldman AS. Thermoregulatory responses to desert heat: age, race and sex. J Gerontol. 1984;39(4):406-14.
9. Hendolin H, Lansimies E. Skin and central temperatures during continuous epidural analgesia and general anaesthesia in patients subjected to open prostatectomy. Ann Clin Res. 1982;14(4):181-86.
10. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. Lancet. 1996;347(8997):289-92.
11. Sessler DI, Ponte J. Shivering during epidural anesthesia. Anesthesiology. 1990;72(5):816-21.
12. Kurz A, Plattner O, Sessler DI, Huemer G, Redl G, Lackner F. The threshold for thermoregulatory vasoconstriction during nitrous oxide/ isoflurane anesthesia is lower in elderly than in young patients. Anesthesiology. 1993;79(3):465-69.
13. Dawkins MJ, Scopes JW. Non-shivering thermogenesis and brown adipose tissue in the human new-born infant. Nature. 1963;206(980):201-202.
14. Clark RE, Orkin LR, Rovenstine EA. Body temperature studies in anesthetized man: effect of environmental temperature, humidity and anesthesia system. J Am Med Assoc. 1954;154(4):311-19.
15. Annadata R, Sessler DI, Tayefeh F, Kurz A, Dechert M. Desflurane slightly increases the sweating threshold but produces marked, nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology. 1995;83(6):1205-11.
16. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. Anesthesiology. 2002;96(2):467-84.
17. Piccioni MA, Auler Jr JO. Termorregulação e hipotermia induzida. In: Yamashita AM, Takaoka F, Auler Jr JO, et al. Anestesiologia SAESP. São Paulo: Atheneu; 2001. p.631-642.
18. Joris J, Ozaki M, Sessler DI, Hardy AF, Lamy M, McGuire J, et al. Epidural anesthesia impairs both central and peripheral thermoregulatory control during general anesthesia. Anesthesiology. 1994;80(2):268-77.

Giovanna de Faria Alvim Pereira¹,
Leonan Tavares Galvão¹, Quirino
Cavalcante e Meneses¹

Linfangioma cervico-mediastinal na infância

Cervico-mediastinal lymphangioma approach in childhood

Relato de Caso

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

RESUMO

Os linfangiomas consistem em lesões benignas cuja incidência é de 1:6.000 nascidos vivos. A maioria está presente desde o nascimento e, 80% são diagnosticados até os dois anos de idade. A localização mais frequente é cervico-facial, seguida por tronco, axila, membros e por fim mediastino e abdome. Apesar de sua benignidade apresentam comportamento agressivo, com elevada taxa de recorrência (cerca de 35%), o que implica em um grande desafio terapêutico. O tratamento antes era apenas cirúrgico, mas nos últimos anos tem ganhado a importância o uso de substâncias esclerosantes. O objetivo do presente trabalho é relatar o caso de uma criança diagnosticada com linfangioma cervico-mediastinal, submetido à abordagem cirúrgica, bem como realizar uma revisão bibliográfica atualizada sobre o tema. Paciente de 2 anos, sexo feminino, apresentava massa em região cervical lateral direita. O exame de ressonância magnética evidenciou invasão mediastinal extensa, com desvio de traquéia, sugestiva de linfangioma. A paciente evoluiu com insuficiência respiratória por compressão tumoral, necessitando entubação orotraqueal e drogas vasoativas. Foi optado por punção ecoguiada da massa e aspiração de seu conteúdo, com melhora parcial do quadro, porém a lesão retomou seu crescimento e foi indicada cirurgia. Na cirurgia foi realizada cervicoesternotomia total com dissecação e ressecção macroscópica de toda a lesão. A paciente apresentou melhora do quadro até alta hospitalar. O exame anatomo-patológico confirmou má formação linfática. Desta maneira, o tratamento da afecção deve ser individualizado, devido ao seu comportamento incerto. Neste caso foi possível obter uma resposta clínica eficaz após o tratamento instituído, mas a evolução a longo prazo é variável e a literatura médica carece de estudos mais aprofundados.

Descritores: Linfangioma cístico; Linfangioma; Esternotomia; Infâncias

ABSTRACT

Lymphangiomas are benign lesions whose incidence is 1: 6,000 live births. Most are present from birth and 80% are diagnosed by age two. The most frequent site is cervico-facial, followed by trunk, axilla, limbs and finally mediastinum and abdomen. Despite their benignity, they present aggressive behavior and a high rate of recurrence (about 35%), which implies a great therapeutic challenge. The treatment before was only surgical, but in recent years the use of sclerosing substances has gained importance. The objective of the present study is to report the case of an infant diagnosed with cervico-mediastinal lymphangioma, submitted to a surgical approach, as well as to carry out an updated bibliographic review on the subject. Patient G.G.O.P, 2 years old, female, with mass in right lateral cervical region, magnetic resonance evidenced extensive mediastinal invasion, with tracheal deviation, suggestive of lymphangioma. The patient evolved with respiratory insufficiency due to tumor compression, requiring orotracheal intubation and vasoactive drugs. The patient was submitted to an echographed mass puncture, with partial improvement of the condition, but the lesion resumed its growth, and surgery was indicated. Complete cervicoesternotomy was performed with dissection and macroscopic resection of the entire lesion. The patient presented improvement of the condition up to hospital. The anatomopathological confirmed lymphangioma. In this way, the treatment of the cystic hygroma should be individualized, due to the uncertain behavior of this lesion. In this case it was possible to obtain an effective clinical response after the established treatment, but the long-term evolution is variable and the medical literature needs further studies.

Keywords: Lymphangioma, Cystic; Lymphangioma; Sternotomy; Childhood

Data de submissão: 11/01/2019

Data de aceite: 18/11/2019

Correspondência:

Giovanna de Faria Alvim Pereira

Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 5º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: giovanna.alvim89@gmail.com

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

Linfangiomas (LN) são malformações congênitas que ocorrem em 1 a cada 6000 nascimentos. Sessenta por cento dessas malformações podem ser observadas ao nascimento, e 80% a 90% não se desenvolvem até que o paciente atinja os dois anos de idade. A resolução espontânea é muito rara e o tratamento expectante não é recomendado¹⁻².

O sistema de classificação mais relevante é aquele que leva em conta o tamanho dos cistos. Utilizando este sistema, as lesões podem ser classificadas como macrocísticas (cistos maiores que 1 cm), microcísticas (quando a maioria dos cistos são menores que 1 cm) ou mistas. Esta classificação tem implicações porque os linfangiomas microcísticos parecem ser menos responsivos aos tratamentos clínicos, como a escleroterapia²⁻³.

Histologicamente, os LNs são vasos de paredes finas revestidos por células endoteliais linfáticas. Podem ser vazios ou preenchidos com um fluido seroso contendo macrófagos e linfócitos^{4,5}.

Setenta a oitenta por cento dos casos ocorrem na região cérvico-facial, sendo observados com menos frequência na axila e no tórax. As duas principais complicações dos LN são hemorragias e infecções intralesionais. A melhor ferramenta diagnóstica para estabelecer o diagnóstico diferencial com outras lesões císticas do pescoço é a ressonância magnética (RM), embora a ultrassonografia seja comumente usada para confirmar a presença de um LN macrocístico⁶.

O tratamento clássico consiste na excisão cirúrgica das lesões. No entanto, isso nem sempre é possível, pois a completa excisão, usualmente, não é factível devido à localização anatômica das lesões e pela tendência das mesmas a se infiltrarem pelos tecidos adjacentes, inclusive podendo acometer nervos e vasos sanguíneos e distorcer a anatomia normal. Além do mais, podem ocorrer danos a essas estruturas durante a cirurgia e eventos pós-operatórios, como formação de fístula, infecção e deiscência da ferida. A mortalidade cirúrgica pode ser tão alta

quanto 2% a 6%. A recorrência pós-operatória é descrita em até 27% dos pacientes^{7,8}.

As limitações do tratamento cirúrgico levaram ao desenvolvimento de outras formas de terapia, como a aplicação de agentes esclerosantes (AE) com o objetivo de obter regressão total ou parcial do linfangioma⁹⁻¹⁰.

A escleroterapia envolve a infiltração na cavidade cística por punção direta, aspirando o fluido e injetando o AE. Várias sessões podem ser necessárias, independentemente do agente usado. Essa modalidade terapêutica também não é isenta de complicações. As mais comuns são a necrose da pele, a neuropatia local e, em casos raros, a toxicidade cardiopulmonar dose-dependente.

Diversos AEs, como etanol, tetradecil sulfato de sódio e doxiciclina foram testadas. Os dois mais investigados são a bleomicina e a OK432¹¹⁻¹².

Embora os relatos publicados tendam a atribuir um melhor efeito esclerosante ao OK432, a significância estatística deste achado não foi demonstrada devido à falta de estudos comparativos⁶.

OBJETIVO

Relatar um caso raro de linfangioma em topografia cervico-mediastinal, atendido nos Serviços de Cirurgia Pediátrica e Cirurgia de Tórax do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, e realizar uma revisão bibliográfica sobre o tema.

RELATO DE CASO

G.G.O.P, 2 anos, sexo feminino, natural e residente em São Paulo, SP, admitida no Ambulatório de Cirurgia Pediátrica com massa em região cervical lateral direita percebida há três meses e de crescimento rápido. Tinha crises de sibilância e laringite desde o nascimento e necessitava do uso prolongado de corticóide.

Ao exame físico a paciente apresentava fácies cushingóide, região cervical direita com abaulamento estendendo-se da região submandibular para fossa supra clavicular, de consistência cística e amolecida, indolor, de limites imprecisos.

Foi realizada ultrassonografia de partes moles da região cervical, que evidenciou múltiplas formações císticas em região cervical à direita, confluentes entre si. A ressonância magnética cervico-torácica (Figuras 1 e 2) que mostrou volumosa lesão expansiva cervical multisseptada, envolvendo espaços para-faríngeo, mucoso-faríngeo, cervical posterior e pré-vertebral, com deslocamento traqueal para esquerda, estendendo inferiormente ao mediastino ântero-posterior medindo 8,8x6,2x3cm, compatível com linfangioma.

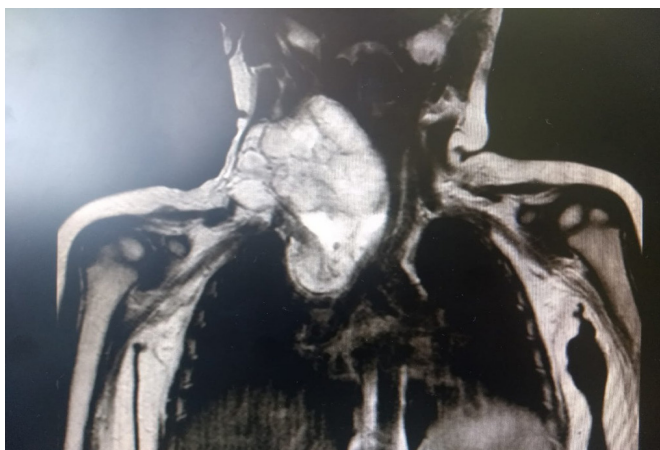


Figura 1: Lesão multicística cervical com compressão e desvio da traquéia (ressonância magnética)

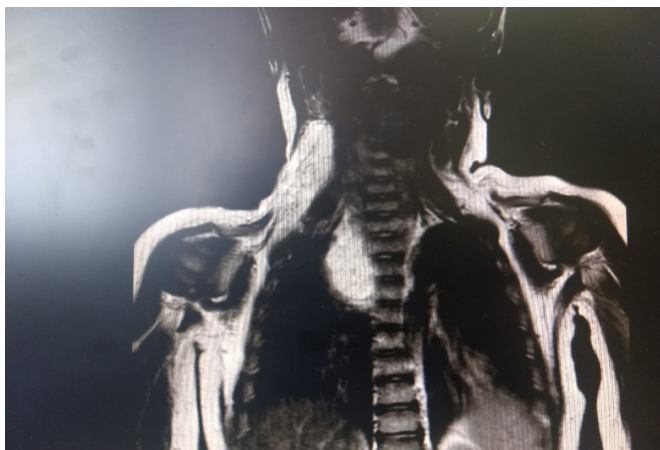


Figura 2: Componente mediastinal da lesão, nas dimensões anterior, médio e posterior do mediastino superior (ressonância magnética)

A proposta de tratamento inicial foi a injeção intralesional de bleomicina e uso concomitante de sirulimus via oral. Antes do início do tratamento proposto, o paciente evoluiu com insuficiência respiratória, por provável compressão tumoral, requerendo entubação orotraqueal de emergência, e choque cardiogênico refratário a drogas vasoativas, em estado de instabilidade hemodinâmica foi transferido para a Terapia Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Frente à evolução do caso foi realizada punção descompressiva da lesão cervical, ecoguiada, com esvaziamento das lojas, observando-se o aspecto multicístico através de diferentes colorações dos líquidos obtidos (Figura 3). Após procedimento houve redução do abaulamento cervical e melhora imediata do quadro e dos parâmetros ventilatórios. A punção da lesão torácica foi inviável devido à ausência de janela ultrassonográfica.

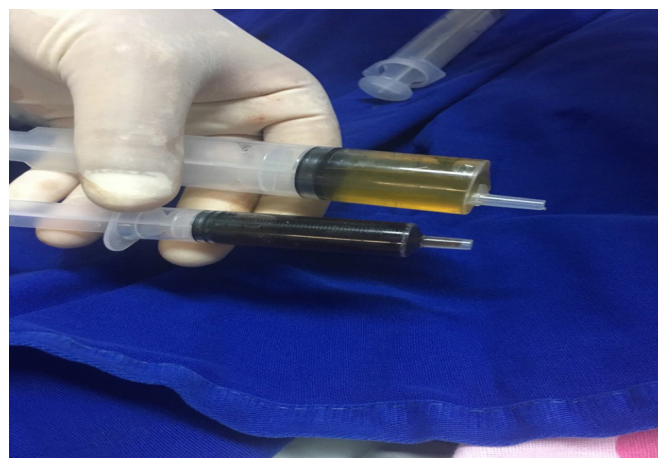


Figura 3: Líquidos de punções de lesão

Dois dias após a punção ocorreu recidiva do abaulamento, com piora clínica, e foi optado por abordagem cirúrgica. Realizada cervico-esternotomia, observou-se lesão volumosa de consistência amolecida, multicística, aderida a planos profundos e estruturas nobres como artéria carótida direita, veia jugular, nervo vago, esôfago, traquéia, coluna cervico-torácica sem plano de clivagem com os mesmos. Foi possível

observar estruturas nobres esqueletizadas após exérese de lesão (Figuras 4 e 5). A abordagem mediastinal foi feita extrapleural, sendo dispensada por este motivo a drenagem de tórax, local do dreno de “portovac” em subcutâneo devido à extensa dissecação.

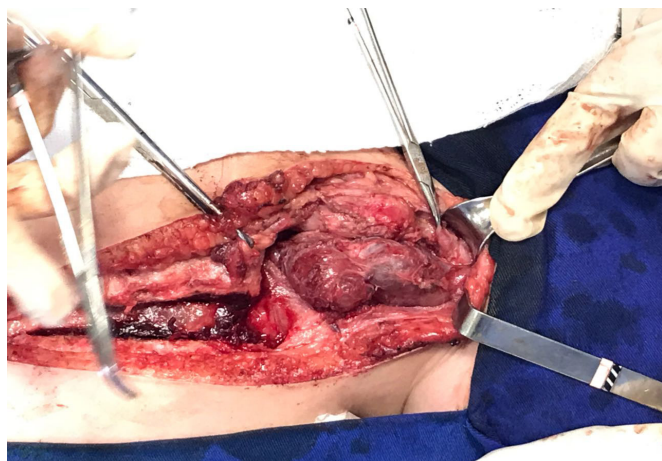


Foto 4: Lesão parcialmente dissecada em região cervical direita



Foto 5: Estruturas esqueletizadas após exérese total de lesão

A paciente apresentou melhora progressiva do quadro clínico, com redução das drogas vasoativas, extubação no quinto pós-operatório, no sétimo teve alta da UTI, sempre acompanhada por equipe multidisciplinar, além da cirurgia pediátrica por pelos seguintes profissionais: pediatras, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionista, sendo possível uma reabilitação em

todos os âmbitos de funcionalidade. Recebeu então alta hospitalar no vigésimo primeiro dia de pós-operatório. O exame anatomopatológico confirmou linfangioma. A paciente segue em acompanhamento ambulatorial seis meses após o procedimento cirúrgico, sem novos episódios de broncoespasmos ou infecção de vias aéreas e sem sinais de recidiva, não requerendo mais o uso de corticoide para estabilidade do quadro.

DISCUSSÃO

Foi descrito neste trabalho um caso de linfangioma cervico-mediastinal que requereu cirurgia extensa com descompensação do ponto de vista respiratório, sendo necessário também o tratamento de suporte ventilatório. Relatos prévios na literatura são esporádicos e variam em termos de faixa etária. Devido à raridade do caso e evolução grave optou-se por fazer este relato e estender a discussão em termos de opções terapêuticas.

Dois tipos de tratamento estão disponíveis para LNs: escleroterapia e cirurgia. A intervenção cirúrgica já foi, no passado, terapia de primeira linha. Ela ainda persiste como o melhor método para a ressecção completa, mas muitas vezes é difícil e insuficiente. Com a introdução da escleroterapia, a excisão cirúrgica é reservada hoje para a ressecção do tecido fibrótico remanescente após escleroterapia ou, após uma decisão conjunta com a família, após exposição dos riscos inerentes ao procedimento. A cirurgia pode danificar as estruturas vizinhas, particularmente os nervos e vasos sanguíneos, e pode causar cicatrizes. Por vezes há recorrência devido à excisão incompleta ao permanecer lesão residual microscópica¹³. É, por outro lado, terapia de primeira linha para linfangiomas localizados fora da região cervicofacial, onde o risco de lesar estruturas nervosas é menor e as cicatrizes resultantes são menos importantes do ponto de vista estético.

Assim, a escleroterapia intralesional utilizando bleomicina, tetraciclina, álcool e OK-432 deve ser o tratamento de escolha^{13,14}. A escleroterapia pode induzir a inflamação endotelial em estruturas vasculares, resultando em trombose, oclusão e fibrose^{1,13}. OK-432, derivado de uma cepa de *Streptococcus pyogenes*, é geralmente a primeira escolhacom o agente esclerosante¹⁵. Apesar de eficaz para lesões císticas únicas e lesões macrocísticas, o OK-432 mostrou ser menos eficaz para lesões microcísticas e cavernosas¹³. Pode, porém, ser útil como tratamento neoadjuvante antes da excisão cirúrgica e como tratamento adjuvante pós-operatório após excisão incompleta. Além disso, reduz a retenção de líquidos linfáticos após a cirurgia. Dados recentes da literatura sugerem que a escleroterapia e o tratamento cirúrgico poderiam se complementar¹⁶.

Há controvérsias se a paciente em questão poderia ser tratada apenas com escleroterapia. Devido ao agravamento rápido do quadro e pelo fato de haver áreas da lesão inacessíveis à injeção intralesional de agentes AE em sua porção mediastinal, a primeira opção de tratamento foi a punção intralesional. Visava o esvaziamento das lesões císticas com consequente descompressão de vias aéreas, o que em princípio resultou positivo na melhora clínica da paciente. A melhora porém foi parcial e transitória, e exigiu, portanto, uma abordagem definitiva para a resolução do caso. Tomou-se a decisão de que a extensa excisão da lesão era necessária para o manejo das vias aéreas. A cirurgia foi bem sucedida, e houve rápida reversão do quadro respiratório, não sendo necessária traqueostomia nem suporte ventilatório prolongado.

Ao contrário dos relatos prévios de LNs mediastinais assintomáticos conectados às lesões cervicais¹⁷, essa lesão cursou com sofrimento respiratório grave com efeito de massa na cavidade torácica. Foi possível perceber que o LN deste relato era composto, com lesões mistas, principalmente microcísticas. Enquanto os do pescoço

eram relativamente moles e císticos, no mediastino era mais consistentes, o que corrobora com a possibilidade dos AE terem eficácia limitada neste caso.

A taxa de recorrência global após o tratamento cirúrgico varia de 35 a 64%, com pelo menos 17% dos LNs recorrentes, mesmo após a remoção completa. No pós-operatório, os canais linfáticos remanescentes se dilatam com acentuada capacidade regenerativa. A regeneração da lesão tem sido associada ao aumento da atividade do fator de crescimento endotelial vascular e à diminuição da atividade de fator derivado do epitélio pigmentar^{16,18-21}.

É importante ressaltar que a paciente recuperou a função pulmonar após a remoção da massa mediastinal e descompressão do parênquima pulmonar. Sabe-se que o suporte de pressão positiva melhora bastante as trocas gasosas. Este relato descreve o caso de uma paciente difícil de tratar com LN cervico-mediastinal extenso. Será necessário um cauteloso acompanhamento a longo prazo para recidiva e função pulmonar.

CONCLUSÃO

Malformações linfáticas cervico-mediastinais gigantes ainda são um desafio terapêutico e ainda com poucos casos relatados na literatura médica. Sabe-se que estas lesões podem ser tratadas com remoção cirúrgica, escleroterapia adjuvante, isoladas ou em combinação. A escolha de qual dessas modalidades instituir depende da topografia, tamanho e aspecto das lesões, bem como da experiência do profissional no que tange à abordagem cirúrgica torácica, infra-estrutura do serviço e disponibilidade dessas novas drogas esclerosantes no mercado.

Apesar da complexidade do caso, o manejo do mesmo culminando com a indicação cirúrgica, cuidados intensivos e equipe multidisciplinar resultaram em uma evolução favorável.

REFERÊNCIAS

- Greinwald JH Jr, Burke DK, Sato Y, Pous RI, Kimura K, Bauman NM, Smith RJ. Treatment of lymphangiomas in children: an update of Picibanil (OK- 432) Sclerotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 121(4):381-7.
- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982; 69(3):412-22.
- Mulliken JB. Cutaneous vascular anomalies. *Semin Vasc Surg.* 1993; 6(4): 204–18.
- Kasten P, Schnöink G, Bergmann A, Papoutsis M, Buttler K, Rössler J, et al. Similarities and differences of human and experimental mouse lymphangiomas. *Dev Dyn.* 2007; 236(10):2952-61.
- Ji RC, Eshita Y, Xing L, Miura M. Multiple expressions of lymphatic markers and morphological evolution of newly formed lymphatics in lymphangioma and lymph node lymphangiogenesis. *Microvasc Res.* 2010; 80(2):195–201.
- Olímpio HO, Bustorff-Silva J, Oliveira Filho AG, Araujo KC. Cross-sectional study comparing different therapeutic modalities for cystic lymphangiomas in children. *Clinics.* 2014; 69(8):505-08.
- Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shaw K, Lamberge JM. 25 Years' experience with lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg.* 1999;34(7):1164-8.
- Giguère CM, Bauman NM, Smith RJ. New treatment options for lymphangioma in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111(12 pt 1):1066-75.
- Ruiz Jr E, Valera ET, Verússimo F, Tone LG. OK-432 therapy for lymphangioma in children. *J Pediatr.* 2004; 80(2):154-8.
- Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg.* 1994; 29(6):784-5.
- Lee BB, Kim YW, Seo JM, Hwang JH, Do YS, Kim DI, et al. Current concepts in lymphatic malformation. *Vasc Endovascular Surg.* 2005; 39(1):67-81.
- Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138(4):418-24.
- Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, Kobayashi H, Kato Y, Marusasa T, et al. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases. *J Pediatr Surg.* 2007; 42(2): 386–9.
- Brewis C, Pracy JP, Albert DM. Treatment of lymphangiomas of the head and neck in children by intralesional injection of OK-432 (Picibanil). *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000; 25(2):130–4.
- Raveh E, deJong AL, Taylor GP, Forte V. Prognostic factors in the treatment of lymphatic malformations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 123(10):1061–5.
- Kim SY, Lee S, Seo JM, Lim SY. Postoperative adjuvant OK-432 sclerotherapy for treatment of cervicofacial lymphatic malformations: an outcomes comparison. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79(4):570–5.
- Nam SH, Kwon KA. Treatment of giant cervicomedastinal lymphatic malformations: a case series. *J Med Case Rep.* 2018; 12(1):167.
- Greene AK, Perlyn CA, Alomari AI. Management of lymphatic malformations. *Clin Plast Surg.* 2011; 38(1):75–82.
- Fliegelman LJ, Friedland D, Brandwein M, Rothschild M. Lymphatic malformation: predictive factors for recurrence. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 123(6): 706–10.
- Lei ZM, Huang XX, Sun ZJ, Zhang WF, Zhao YF. Surgery of lymphatic malformations in oral and cervicofacial regions in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104(3):338–44.
- Sidle DM, Maddalozzo J, Meier JD, Cornwell M, Stellmach V, Crawford SE. Altered pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor levels in lymphangioma pathogenesis and clinical recurrence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131(11):990–5.

Isabela Maggioni Holz¹, Ricardo Milinavicius¹

Linfoma primário de cavidade pleural

Primary pleural lymphoma

Relato de Caso

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

RESUMO

O linfoma primário da cavidade pleural é raro. É tipicamente associado à infecção por herpes vírus humano 8 em indivíduos imunocomprometidos. Relata-se o caso de paciente do sexo feminino, 55 anos de idade, que apresentava dispnéia, dor torácica e teste para HIV negativo. A imagem de tomografia de tórax evidenciou derrame pleural à esquerda. Posteriormente, o exame histopatológico confirmou linfoma não Hodgkin linfocítico pequeno.

Descritores: Linfoma; Linfoma não Hodgkin; Linfoma pleural

ABSTRACT

Primary lymphoma of the pleural cavity is rare. It is typically associated with human herpes virus infection 8 in immunocompromised individuals. We report the case of a female patient, 55 years old, who had dyspnea, chest pain and an HIV negative test. The chest tomography image showed left pleural effusion. Subsequently, histopathological examination confirmed small lymphocytic non-Hodgkin's lymphoma.

Keywords: Lymphoma; Lymphoma, Non-Hodgkin; Pleural lymphoma

Data de submissão: 14/01/2019

Data de aceite: 28/01/2020

Correspondência:

Isabela Maggioni Holz
Serviço de Pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 10º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: isamholz@hotmail.com

Trabalho realizado:

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

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, negra, 55 anos, procedente de São Paulo, atendente de cartório de notas, procurou hospital por quadro de dispnéia aos médios esforços que evoluiu para aos mínimos esforços, tosse com expectoração branca, dor torácica à esquerda ventilatório dependente e emagrecimento de 12 kg em 3 meses. Negava febre, sudorese noturna, hemoptise ou outros sintomas.

Antecedentes e hábitos de vida: referia ser ex-tabagista (parou há 15 anos), com carga tabágica de 20 maços/ano. Metrorragia por pólipos uterinos tratados com ablação há 5 anos. Negava cardiopatia, pneumopatia ou uso de medicação prévia.

Ao exame clínico: bom estado geral, eufórica, corada, hidratada, acianótica, anictérica. Saturação periférica de O₂ (SpO₂) 96% em ar ambiente. Sem linfonodos palpáveis. Na propedêutica pulmonar apresentava murmúrio vesicular abolido em 2/3 inferiores de hemitórax esquerdo. Restante do exame físico sem alterações.

Tabela 1: Resultados dos exames séricos

Exame	Resultado
Hematócrito e Hemoglobina	41% / 13,7 g/dL
Leucócitos (mm ³)/Linfócitos (%)	9200 mm ³ /14%
Proteína total sérica	7,8 g/dL
DHL sérica	424 U/l
Proteína C Reativa	0,2
FAN/Fator reumatóide e Anti DNA	Não reagente
Anti-HIV	Não reagente

Na radiografia de tórax foi observado derrame pleural volumoso à esquerda sem alterações do mediastino (Figura 1) e na tomografia computadorizada de tórax derrame pleural volumoso, com atelectasia restritiva do parênquima pulmonar esquerdo, sem linfonodos aumentados (Figura 2). Realizadas tomografia cervical, de crânio e de abdome que não apresentaram alterações.

Paciente foi submetida à toracocentese diagnóstica e biópsia pleural com agulha de Cope.

A análise do líquido pleural mostrava um líquido hemorrágico com total de células nucleadas de 5250mm³, e predomínio de linfócitos (91%). Exsudato com proteína total do líquido pleural de 6,2 g/dL e DHL de 333 U/l. O pH do líquido pleural era 7,4; Triglicérides - 95 mg/dL, ADA - 20,8 U/l. A citologia oncológica do líquido pleural foi negativa para células neoplásicas. Resultado da biópsia pleural: pleurite crônica inespecífica.

Realizada broncoscopia: sem lesões endobrônquicas. Lavado broncoalveolar negativo para células neoplásicas.

Ecocardiograma com alterações de relaxamento ventricular.



Figura 1: Radiografia de tórax PA e perfil

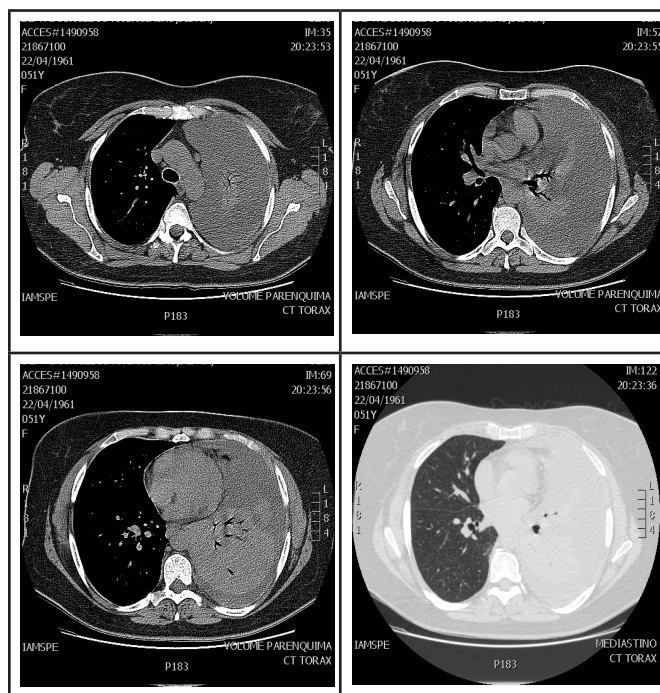


Figura 2: Tomografia de tórax

Paciente submetida a pleuroscopia onde foi observado derrame pleural hemorrágico moderado e presença de lesão vegetante na pleura diafragmática. Realizada biopsia da pleura parietal e visceral e da lesão vegetante.



Figura 3: Radiografia tórax pós pleuroscopia

Depois da retirada do dreno, evoluiu com piora do derrame pleural, feita nova drenagem torácica com pleurodese com talco estéril.

Resultado da biopsia pleural e da lesão vegetante em pleura diafragmática: linfoma difuso linfocítico de células pequenas. O estudo imunohistoquímico mostrou linfoma não Hodgkin linfocítico pequeno (Figura 4, 5, 6 e 7).

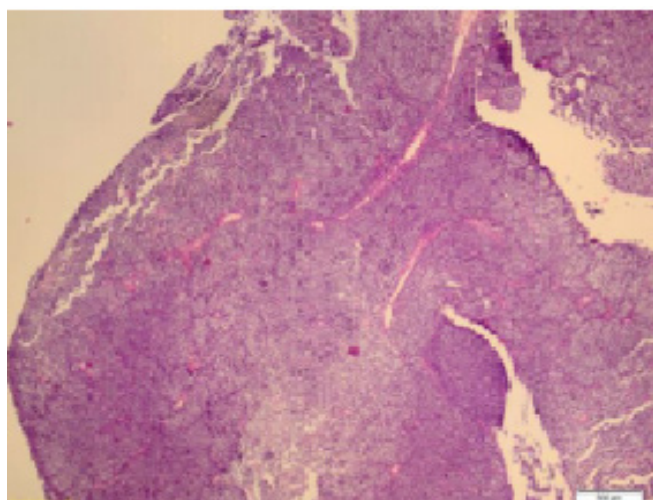


Figura 4: Fragmentos de pleura com denso infiltrado de células pequenas, distribuídas difusamente. HE, 40X

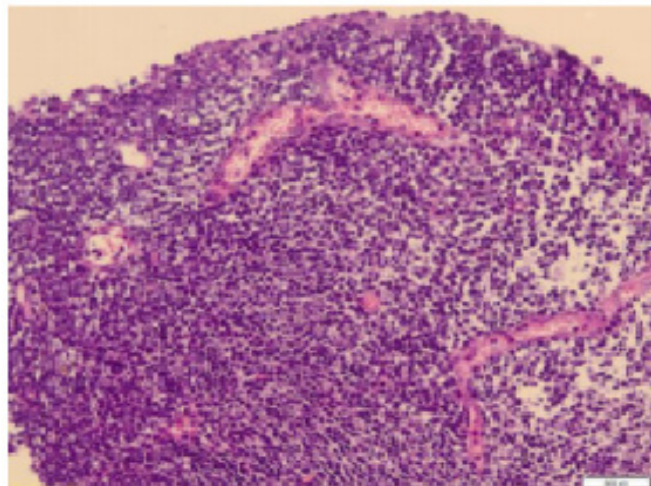


Figura 5: Histopatologia que mostra padrão celular infiltrativo é composto por células de pequeno porte, hiper cromáticas com leve pleomorfismo e citoplasma escasso. HE, 200X

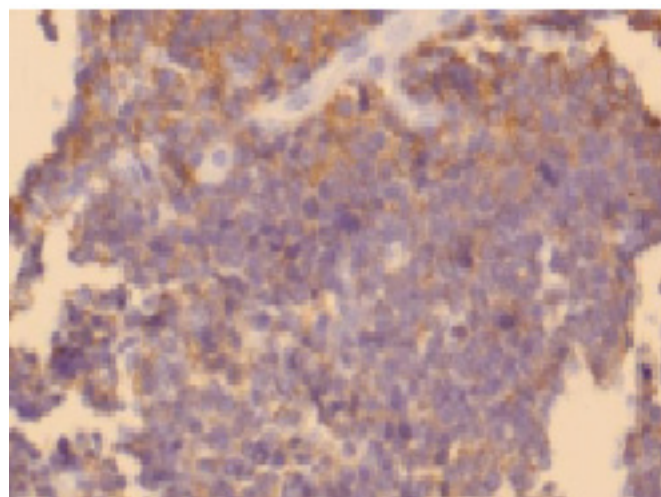


Figura 6: Imunohistoquímica com forte positividade na população celular pleomórfica para marcadores de leucócitos. CD45 (LCA), 200X

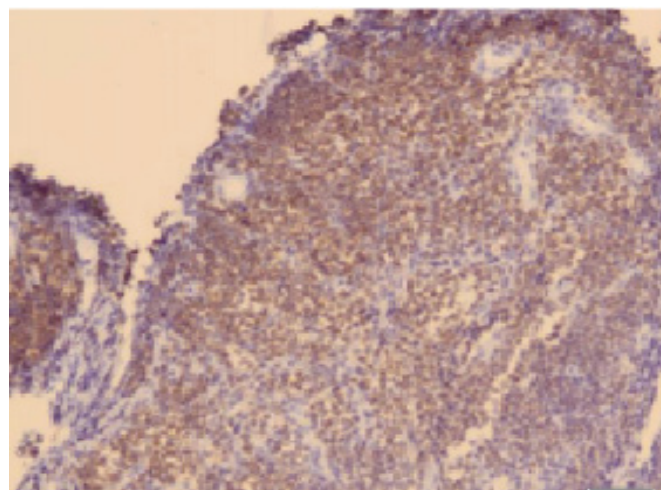


Figura 7: Imunohistoquímica com positividade para linfócitos B. CD79, 200X

Paciente encaminhado para o setor de Hematologia que realizou biópsia de medula óssea: medula com tecido hematopoiético representativo nos três setores e com maturação e proporcionalidade entre as três séries preservada. Livre de comprometimento neoplásico. Fez PET-CT que mostrou processo linfoproliferativo em pleura esquerda em atividade, sem outros acometimentos.

Foi iniciado tratamento quimioterápico com RCHOP (Rituximab/Ciclosfosfamida/Doxrubicina/Vincristina e Prednisona). Teve reação ao esquema quimioterápico e foi trocado para 6 sessões de FCM-R (Rituximab, Ciclofosfamida, Mitoxantrone, Fludarabina).

Evoluiu sem intercorrências, com melhora clínica e radiológica do derrame pleural à esquerda. Paciente está em acompanhamento há 5 anos, e sem tratamento quimioterápico há 2 anos.

A figura 8 mostra tomografia de tórax após 5 anos do diagnóstico com discreto espessamento pleural à esquerda secundário a pleurodese, sem comprometimento de linfonodos.

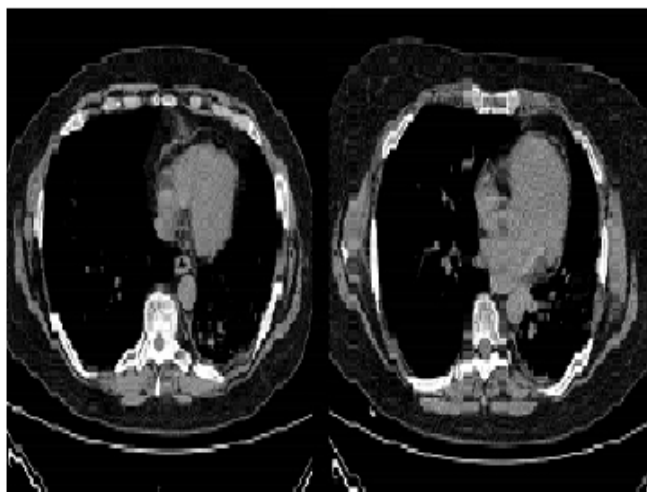


Figura 8: Tomografia de tórax após 5 anos do diagnóstico

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O linfoma primário de pleura é extremamente raro e tem sido pouco relatado na literatura, representando apenas 7% de todos os linfomas. Em contraste, o envolvimento pleural pelo linfoma sistêmico é relativamente comum. Aproximadamente 16% de todos os pacientes com linfoma não Hodgkin desenvolvem comprometimento pleural durante o curso da doença^{1,2,3}.

Existem apenas dois tipos de linfoma que acometem a pleura como neoplasias primárias: linfoma de efusão primária ou linfoma primário de cavidade (LPC) e linfoma associado à piotórax/empiema (LAP). O LPC é um subtipo raro de linfoma não Hodgkin de células B (LNH) que ocorre predominantemente em cavidades serosas do corpo e ocasionalmente em regiões extracavitárias. Na maioria dos casos (aproximadamente 70%) a cavidade pleural é o sítio comprometido, seguida do peritônio e do pericárdio. Apresenta-se como um derrame linfomatoso sem massa tumoral contígua clinicamente identificável ou tumor linfonodal e quando o comprometimento é pleural, pode ser uni ou bilateral, mas é mais comum à esquerda. Eles foram tipicamente associados com o empiema crônico persistente em até 2,2% dos casos ou pneumotórax por tuberculose pulmonar^{4,5}.

Ainda que qualquer tipo de linfoma possa acometer a pleura, o linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) tem sido relatado como o mais prevalente, seguido pelo linfoma folicular, com taxas aproximadas de 60% e 20%, respectivamente. Este caso mostra achados histológicos e imunohistoquímicos típicos de linfoma linfocítico de pequenas células B (SLL), um tipo mais raro de linfoma de pleura e com poucos relatos na literatura. A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece-o como um tipo de linfoma não Hodgkin semelhante à leucemia linfocítica crônica (LLC), sendo um LNH de baixo grau e patologicamente indolente⁶.

O LPC foi descrito em pacientes, em sua maioria, jovens e do sexo masculino, com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (3% da população HIV positiva) e conhecidamente associado à positividade das células do linfoma pelo herpes vírus humano 8/sarcoma de Kaposi (HHV-8/KSHV), com ou sem a presença de co-infecção pelo vírus Epstein Barr (EBV). Todavia, também pode ocorrer em indivíduos HIV negativos (0,4% da população soronegativa) como

O LPC foi descrito em pacientes, em sua maioria, jovens e do sexo masculino, com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (3% da população HIV positiva) e conhecidamente associado à positividade das células do linfoma pelo herpes vírus humano 8/sarcoma de Kaposi (HHV-8/KSHV), com ou sem a presença de co-infecção pelo vírus Epstein Barr (EBV). Todavia, também pode ocorrer em indivíduos HIV negativos (0,4% da população soronegativa) como

resultado de transplante de órgãos sólidos ou cirrose hepática. Raramente, o LPC pode afetar indivíduos imunocompetentes, como no caso aqui relatado. Geralmente ocorre após a sexta década de vida, associado a doenças sistêmicas variadas ou em indivíduos que vivem em áreas geográficas com alta prevalência de infecção pelo HHV-8. Estes casos geralmente não apresentam o EBV incorporado ao genoma tumoral. Por isso, a descrição de um caso de linfoma primário pleural em paciente imunocompetente e sem história prévia de empiema crônico é de extrema importância.

A patogênese desse tipo de linfoma ainda não está totalmente elucidada. Acredita-se ser multifatorial. Pode estar relacionada à estimulação inflamatória crônica dos linfócitos B na cavidade pleural gerada por doença da pleura de longa data e à diminuição do número de linfócitos T circulantes. Outros fatores, provavelmente envolvidos, são alterações imunológicas em indivíduos imunocomprometidos, antecedentes de doença autoimune (síndrome de Sjögren, artrite reumatóide, tireoidite linfocítica crônica, linfoma de tireoide ou infecção pelo HHV-8 e EBV. Como resultado de fatores genéticos ou imunodeficiência adquirida, a inflamação crônica da pleura causa a proliferação descontrolada de células B, e pode eventualmente resultar no desenvolvimento do linfoma pleural⁷.

As manifestações clínicas nesses casos são diversas e inespecíficas. Os sintomas resultam do acúmulo de derrame pleural maligno, que frequentemente produz efeitos de massa. Pacientes com doença pleural ou pericárdica podem apresentar dispnéia, dor torácica, tosse ou febre e aqueles com doença peritoneal podem desenvolver ascite. Na tomografia computadorizada o linfoma de pleura se apresenta, além do derrame e do espessamento pleural, com nódulos pleurais. Os exames de imagem de tórax do caso aqui relatado revelaram derrame pleural volumoso à esquerda, de acordo com estudos anteriores relatados na literatura. O derrame pleural nestes casos pode ser resultante da infiltração pleural pelo tumor, linfonodos mediastinais

com obstrução do ducto torácico ou obstrução tumoral dos vasos linfáticos que drenam a pleura. As causas mais frequentes de morte, além da progressão do linfoma, são infecções oportunistas e outras complicações relacionadas ao HIV. O que não é o caso da paciente relatada, que é HIV negativa e está viva há mais de 5 anos sem intercorrências^{8,9}.

O diagnóstico de LPC baseia-se inicialmente na exclusão de outras doenças linfoproliferativas que acometem esse local e, consequentemente, resultam em derrame pleural. Dentre os diagnósticos diferenciais pode-se citar o mesotelioma, tumor fibroso localizado da pleura, doença metastática e tuberculose pleural. A doença metastática representa a neoplasia mais comum. Aproximadamente 40% das metástases pleurais surgem de carcinoma pulmonar, 20% de carcinoma de mama, 10% do linfoma e 30% de outros sítios primários³.

Para afastar a possibilidade de acometimento secundário da cavidade pleural por linfoma, recomenda-se a realização de tomografias computadorizadas cervicais, de tórax e abdômen para a localização de adenomegalias e/ou visceromegalias, bem como hemograma e punção aspirativa da medula óssea, para avaliar a infiltração medular. Devido à ausência da determinação de sítio primário nodal ou extranodal, o diagnóstico de LPC geralmente se estabelece pela avaliação do líquido cavitário, através de suas características citológicas e imunofenotípicas.

De acordo com a literatura, a sensibilidade da citologia do líquido pleural para o diagnóstico de derrame pleural linfomatoso varia de 40% a 87%. Na maioria das vezes trata-se de um exsudato com celularidade global aumentada, predomínio linfocítico e presença de células neoplásicas, com blastos semelhantes à imunoblastos. A imunofenotipagem do líquido pleural caracteriza-se pela ausência de marcadores celulares de linhagem B e T. As células podem ser CD45 (antígeno panleucocitário comum) positivas ou negativas e habitualmente apresentam antígenos de ativação celular, como o CD30, CD38, CD71 e HLA-DR. Os antígenos associados às células T,

como o CD2, CD3 e CD5, os antígenos associados às células B, como o CD19, CD20 e CD22 e os antígenos HMB-45 e S-100 são invariavelmente negativos. O diagnóstico definitivo é obtido com a detecção da infecção pelo HHV8 nas células neoplásicas⁷.

Apesar da citologia ter alta sensibilidade diagnóstica, na maioria das vezes, a biópsia pleural cirúrgica ou por videotoroscopia são os métodos de escolha para investigação do derrame pleural não diagnosticado. Em relação aos exames de imagem, estes não podem estabelecer o diagnóstico de forma confiável.

Atualmente a quimioterapia é o método de tratamento mais frequentemente utilizado, e pode melhorar a sobrevida e o prognóstico dos doentes com uma taxa de remissão completa de cerca de 35%. Em 1972, o primeiro paciente com DLBCL avançado foi tratado com o esquema CHOP (ciclofosfamida, hidroxidoxorrubicina, vin-

cristina, prednisona). Desde então, este tem sido o tratamento padrão. Nos últimos anos, com o desenvolvimento de fármacos direcionados moleculares, o CD20 (+) e a aplicação de rituximab em combinação com quimioterapia CHOP (RCHOP) passou a ser conhecido como método de terapia DLBCL. Este foi o esquema utilizado no caso relatado. Em pacientes imunocomprometidos e naqueles tratados para HIV com terapia antirretroviral potente, o uso da quimioterapia é limitado devido à soma dos efeitos sistêmicos, da imunodepressão e da terapêutica⁹.

O prognóstico do linfoma primário de pleura é reservado e seu tratamento pouco eficaz. Tem sido tentada a terapêutica com o imunomodulador de segunda geração lenalidomida, com melhores resultados e tolerabilidade. Há ainda a terapêutica, quando está limitado à cavidade pleural, pela pleurodese com bleomicina¹⁰.

REFERÊNCIAS

1. Patel S, Xiao P. Primary Effusion Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137(8):1152-4.
2. Sun ML, Shang B, Gao JH, Jiang SJ. Rare case of primary pleural lymphoma presenting with pleural effusion. *Thorac Cancer*. 2016; 7(1):145-50.
3. Ru X, Ge M, Li L, Liu L. Primary pleural lymphoma: a rare case and a synopsis of the literature. *J Thorac Dis*. 2013; 5(4): E121-3.
4. Antonangelo L, Vargas FS, Genofre EH, Oliveira CM, Teixeira LR, Sales RK. É possível diferenciar derrames pleurais linfocíticos secundários a Tuberculose ou Linfoma através de variáveis clínicas e laboratoriais? *J Bras Pneumol*. 2012; 38 (2): 181-7.
5. Giardino A, O'Regan KN, Hargreaves J, Jagannathan J, Park D, Ramaiya N, Fisher D. Primary pleural lymphoma without associated pyothorax. *J Clin Oncol*. 2011; 29(14): e413-e15.
6. Antonangelo L, Vargas FS, Teixeira LR, Vaz MA, Sales MM, Moreira LC, et al. Linfoma primário de cavidade pleural em paciente imunocompetente. *J Bras Pneumol*. 2005; 31(6):563-66.
7. Paner GP, Jensen J, Foreman KE, Reyes CV. HIV and HHV-8 Negative Primary Effusion Lymphoma in a Patient with Hepatitis C Virus-related Liver Cirrhosis. *Leuk Lymphoma*. 2003; 44(10):1811-14.
8. Brandão RA, Silva JH, Tavares NF. Linfoma primário de efusão em mulher com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), derrame pleural e ascite: diagnóstico citológico e imunocitoquímico. *Rev Med Minas Gerais*. 2015; 25(3):450-53.
9. Vega F, Padula A, Valbuena JR, Stancu M, Jones D, Medeiros LJ. Lymphomas involving the pleura: a clinicopathologic study of 34 cases diagnosed by pleural biopsy. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130(10):1497-502.
10. Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest* 2004; 125 (4):1546-55.

Ana Mari David Fernandes¹, Ricardo Ayello Guerra¹

Uso do everolimo na hipoglicemia refratária em paciente com insulinoma metastático

Use of everolimus in refractory hypoglycemia of patient with insulinoma

Relato de Caso e Revisão de Literatura

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

RESUMO

Os tumores neuroendócrinos formam um conjunto heterogêneo de neoplasias. Podem ser benignos ou malignos, agressivos ou indolentes, funcionantes ou não. Apresentam uma incidência anual de 3,8-8,4 casos/1.000.000 habitantes. Dentre os tumores pancreáticos neuroendócrinos funcionantes, o insulinoma é o mais frequente. Somente 5-10% destes têm um comportamento maligno com invasão local e/ou metástases à distância. Um dos objetivos do tratamento é o controle da hipoglicemia. Descreve-se aqui o caso de um insulinoma maligno com hipoglicemias refratárias, controladas após introdução de everolimo. Paciente, sexo feminino, 42 anos, diagnosticada com adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado, em transição esôfago-gástrica, após ser submetida a uma endoscopia digestiva alta por epigastralgia apresentou, durante o seu estadiamento, lesão em pâncreas e imagem sugestiva de metástase hepática. A biópsia da lesão hepática evidenciou neoplasia neuroendócrina metastática (cromogranina+, sinaptofisina+, e K67 positivo de 30%). Foi submetida a quimioterapia antes da intervenção cirúrgica. Após 3 semanas do procedimento passou a manifestar sintomas de hipoglicemia, confirmada com glicemia sérica de 15 mg/dL e insulina >300 µUI/mL. Foi internada em Unidade de Terapia Intensiva, iniciou-se 150 mg/dia de diazóxido e 0,3 mg/dia de octreotida. Por apresentar aumento da intensidade das hipoglicemias, foi suspenso o octreotida e iniciado everolimo 5 mg/dia com posterior aumento da dose para 10 mg/dia. Aproximadamente depois de 2 a 3 semanas, houve melhora significativa dos episódios de hipoglicemia. Posteriormente, foi suspenso o diazóxido, permanecendo somente com 10 mg/dia de everolimo, mantendo-se com escassos episódios de hipoglicemia por aproximadamente 8 meses.

Descritores: Insulinoma; Hipoglicemia; Everolimo

ABSTRACT

The neuroendocrine tumours are a group of heterogeneous neoplasms. They can be benign or malignant, aggressive or indolent, functioning or non-functioning. The annual incidence is from 3,8 to 8,4 cases in 1,000,000 inhabitants. Among the pancreatic neuroendocrine tumours, the insulinoma is the most common. From these cases only 5-10% are malignant with local invasion and/or with distant metastases. One of the targets of the treatment is the control of the hypoglycemia. We will describe a case of a malignant insulinoma with resistant hypoglycemias, which were controlled after the administration of 'everolimus'. Patient, a 42-year-old woman, with a diagnosis of tubular adenocarcinoma moderately differentiated in esophagus-gastric transition after having been submitted to an upper digestive endoscopic exam due to epistralgia, demonstrated, during its staging, a pancreas lesion and an image that could be hepatic metastasis. The biopsy of the liver lesion presented metastatic neuroendocrine neoplasia (chromogranin + synaptophysin and a K67 index 30% positive). She was submitted to chemotherapy before the surgery. After 3 weeks she showed symptoms of hypoglycemia, confirmed by plasma glucose at 15 mg/dL and plasma insulin > 300 µUI/mL. She was referred to the Intensive Therapy Care Unit, and was administered a dose of diazoxide at 150 mg a day and octreotide at 0.3 mg a day. Due to the growth of the intensity of the episodes of hypoglycemias, octreotide was interrupted and everolimus was introduced at a dose of 5mg a day, reaching 10mg a day later. After 2 or 3 weeks, episodes of hypoglycemias started to show significant clinical improvement. Later on the diazoxide was also stopped. Only Everolimus at a dose of 10mg a day was administered. The patient had few episodes of hypoglycemias for approximately 8 months.

Keywords: Insulinoma; Hypoglycemia; Everolimus

Data de submissão: 15/01/2019

Data de aceite: 05/02/2020

Correspondência:

Ana Mari David Fernandes
Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 9º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: anamarifernandes@uol.com.br

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos formam um conjunto heterogêneo de neoplasias. Podem ser benignos ou malignos, agressivos ou indolentes, e dividem-se em não funcionantes e funcionantes. Têm uma incidência anual de 3,8-8,4 casos/1.000.000 habitantes e distribuem-se, sobretudo, pelo trato gastrointestinal e respiratório¹. Constituem um grupo de neoplasias relativamente raras que podem ter origem em qualquer parte do organismo, sendo que 62-82% dos casos encontram-se localizados no sistema digestivo (GEP NeTs)². A maior parte dos tumores (entre 50 e 75%) são não funcionantes e não estão associados a síndromes hormonais³.

Dentre os tumores pancreáticos neuroendócrinos funcionantes, o insulinoma é o mais frequente⁴. É neoplasia das células beta das ilhotas pancreáticas. Foi relatado inicialmente por Nicholls, em 1902, e Wilder, em 1927. Apesar dos insulinomas serem os tumores serem mais comuns das células beta, sua frequência é rara. A idade média de apresentação ocorre entre a quarta e sexta década da vida, com ligeiro predomínio no sexo feminino. A maioria desses tumores ocorre de forma esporádica, mas podem estar associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 1. Habitualmente são funcionantes. Destes tumores, 5 a 10% têm um comportamento maligno com invasão local e/ou metástases à distância.

A manifestação clínica comum do insulinoma é a hipoglicemia que se apresenta em pacientes não diabéticos com concentração plasmática de glicose menor que 55 mg/dl e 70 mg/dl em diabéticos. Ocorrem episódios de sintomas neuroglicopênicos (confusão, desorientação, cefaleia, alteração da personalidade e do comportamento, distúrbios visuais, tontura e coma), que podem ou não ser precedidos de sintomas adrenérgicos (diaforese, palpita-

ção, tremor, fraqueza e fome). Fatores precipitantes da hipoglicemia podem ser exercícios ou jejum. Entretanto, a hipoglicemia pós-prandial pode ser uma característica ou mesmo a única manifestação de hipoglicemia em alguns pacientes⁵⁻⁶.

A presença da tríade de Whipple's (sintomas neuroglicopênicos, concentração de glicose plasmática baixa, sintomas aliviados com administração de glicose) é útil para o diagnóstico⁵. Entretanto, o teste do jejum prolongado de 72 horas, juntamente com medida do nível de glicose plasmática, insulina, peptídeo C e proinsulina permanecem como o padrão ouro para diagnóstico de tumor secretor de insulina. Após a confirmação bioquímica do insulinoma, são recomendados exames de imagens⁶.

Os insulinomas tendem a ser pequenos; 90% têm menos de 2 cm e 40% menos de 1. Dessa forma, a imagem negativa não exclui o diagnóstico. Aproximadamente 70 a 80% dos insulinomas são detectados pela tomografia (TC) e 85% pela ressonância magnética (RNM). Tanto a RNM como a TC são bastante eficazes na localização de metástases. A ultrassonografia transabdominal é muito operador-dependente e sua acurácia, amplamente variável (13 a 67%). A sensibilidade diagnóstica da cintilografia com In-pentetreotida (OctreoScan®) é de aproximadamente 50%, porém em um estudo, chegou a 75%⁶⁻⁸.

Nos casos não visualizados pela TC ou RNM, o uso da tomografia com emissão de pósitrons (PET) com fluoreto - 18-L - dihidroxifenilalanina (18 F-DOPA) parece promissor. Outra opção é a cintilografia com In-DOTA-exendina-4, visto que nos insulinomas há abundância de receptores para GLP-1. A ultrassonografia pancreática endoscópica pré-operatória ou ultrassonografia transoperatória são mais sensíveis que a ultrassonografia transabdominal⁸.

A ressecção cirúrgica do insulinoma solitário geralmente é curativa⁵.

A farmacoterapia habitualmente é indicada para os pacientes que recusam a cirurgia ou que têm contraindicação à cirurgia ou ainda aos que não respondem adequadamente à cirurgia (localização tumoral malsucedida ou presença de metástases)⁸.

É necessário corrigir a hipoglicemia causada pelo tumor. Neste contexto, usa-se diazóxi-do, que inibe a liberação da insulina, através da abertura dos canais de potássio ATP dependentes. Aproximadamente 50% dos pacientes têm efeitos adversos, sendo o mais comum o edema secundário à retenção hídrica. Outros efeitos que podem ocorrer são: hirsutismo, ganho de peso, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, cefaleia, rash⁶.

Também podem ser usados hidroclorotiazida, verapamil, propranolol, fenitoína, e corticóide em casos selecionados.

Os análogos da somatostatina, como octreotida também são efetivos. Há casos de insulinomas não curados pela cirurgia ou insulinomas metastáticos que responderam de modo favorável ao uso de octreotida LAR. Essa resposta deve-se ao fato de 70 % dos insulinomas apresentarem receptores sst2 e sst5. Esse tratamento tem maior eficácia nos casos de tumores visualizáveis por meio da cintilografia com In-pentetreotida, o que ocorre em 50% a 60% dos casos⁸. Entretanto, devem ser usados com cautela, pois pode agravar a hipoglicemia. Em alguns casos, pode inibir os mecanismos contra-regulatórios, tais como liberação de glucagon e hormônio do crescimento⁹.

Para insulinomas malignos, a quimioterapia (estreptozocina ou dacarbazina) pode reduzir as dimensões tumorais, mas não há relatos de cura com esse tratamento. A embolização seleti-

va da artéria hepática pode ser medida paliativa em casos de metástases hepáticas⁸. Recentemente, o everolimo, um inibidor da mTOR, foi introduzido como terapia-alvo para pacientes com insulinoma metastático⁸.

OBJETIVO

Trata-se do relato de um caso de insulinoma maligno, com manifestação de hipoglicemia refratária e a ação do everolimo no controle temporário do quadro clínico.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 42 anos, deu entrada no pronto socorro com dor em hipocôndrio esquerdo de forte intensidade associada a vômitos intensos. Referia dor em queimação no epigástrico desde há 3 anos. Durante a investigação, foi submetida a endoscopia digestiva alta, que mostrou lesão na transição esôfago-gástrica e biópsia realizada mostrou ser um adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado. Durante a investigação para procedimento cirúrgico, foi evidenciada lesão em pâncreas e imagem sugestiva de metástase hepática. A biópsia da lesão hepática evidenciou neoplasia neuroendócrina metastática (cromogranina +, sinaptofisina +, e Ki67 positivo de 30%). Foi submetida a quimioterapia (2 ciclos de docetaxel®+ cisplatina+ fluoracil, 8 ciclos de Folfirinox® 4 ciclos de Folfiri®) antes da intervenção cirúrgica, que incluiu gastrectomia total com linfadenectomia a D2, esplenectomia, pancreatectomia corpo-caudal, colectomia segmentar, reconstrução com esôfago jejuno em Y de Roux e anastomose colo-colônica.

Após 3 semanas da cirurgia evoluiu com queixa de agitação, confusão mental, principalmente após períodos de jejum mais prolon-

gados. Aferições da glicemia capilar evidenciaram valores de 55 mg/dL (valor de referência de 77-95). Em um destes períodos, foram coletados glicemia sérica, insulina, e peptídeo C, cujos resultados foram respectivamente 15 mg/dL (valor de referência de 77-95), > que 300 µUI/mL (valor de referência 0-25), e 6,7 ng/mL (valor de referência de 0,9 a 7,1).

Em decorrência do difícil controle das hipoglicemias, foi internada em unidade de terapia intensiva para monitorização intensiva da glicemia capilar e infusão contínua de soro glicosado. Foi iniciado diazóxido via oral na dose de 150 mg/dia, octreotida 0,3 mg/dia via subcutâneo, ambos fracionados em três vezes ao longo do dia. Também foi introduzido corticóide. Por não apresentar controle das hipoglicemias, mas sim aumento da intensidade destas, foi suspenso o octreotida e iniciado everolimo na dose de 5 mg/dia com posterior aumento da dose para 10 mg/dia. Aproximadamente, de 2 a 3 semanas após a introdução, houve melhora significativa dos episódios de hipoglicemia.

Foram então suspensos soro glicosado, diazóxido, corticóide e a paciente permaneceu somente com 10 mg/dia de everolimo e medidas dietéticas, mantendo-se com escassos episódios de hipoglicemia, recebendo alta hospitalar para prosseguir o tratamento dos tumores. Permaneceu com hipoglicemias de fácil controle por 8 meses. Durante esse período, não houve necessidade de internação hospitalar. Posteriormente a paciente apresentou novamente episódios de hipoglicemias severas, não sendo possível controle ambulatorial, necessitando de nova internação. Evoluiu para o óbito após 2 meses.

DISCUSSÃO

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos são frequentemente diagnosticados em um estágio avançado. Os pacientes apresentam doença metastática ou irremediável em 65% dos

casos. A média de sobrevivência para os pacientes com metástase à distância é de 24 meses e opções limitadas de tratamento estão disponíveis¹⁰.

Os insulinomas malignos estão associados a um risco aumentado de recorrência e mortalidade. Assim como para os benignos, a cirurgia também é a primeira escolha; entretanto, os malignos podem ser irremediáveis e as opções terapêuticas ficam limitadas¹⁰.

O RADIANT-3, um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e multicêntrico de everolimo (n 207) mais o 'melhor tratamento de suporte' (BSC) versus placebo (n 203) mais o BSC em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos avançados, demonstrou um benefício clínico estatisticamente significativo do everolimo em relação ao placebo por um prolongamento de 2,4 vezes na sobrevida livre de progressão (SLP) mediana de 11,04 versus 4,6 meses, ou seja uma redução do risco de 65% na Sobrevida Livre da Doença (SLP) (RR de 0,35; IC de 95%: 0,27, 0,45; p<0,0001). O estudo incluiu pacientes com tumor neuroendócrino avançado cuja doença havia progredido dentro dos 12 meses anteriores. Os pacientes foram estratificados por quimioterapia citotóxica anterior (sim/não) e por capacidade funcional de acordo com a OMS (0 vs 1 e 2). O tratamento com análogos da somatostatina foi permitido como parte do BSC¹¹.

Um dos desafios do tratamento é o controle da hipoglicemia que pode ser muito severa, e é importante causa de morbidade e mortalidade.

O everolimo liga-se à proteína intracelular FKBP-12, forma um complexo que inibe a atividade do complexo-1 do mTOR (alvo da rapamicina nos mamíferos), um regulador central da divisão das células tumorais e do cres-

cimento dos vasos sanguíneos em células cancerosas. Como a ativação de PI3K/AKT/MTOR é essencial para inibir a gliconeogênese pela insulina a hiperglicemia é frequentemente um dos efeitos colaterais. Devido ao efeito no metabolismo de glicose, é uma excelente opção para o manejo da hipoglicemia desses pacientes. O exato mecanismo pelo qual o everolimo pode controlar a hipoglicemia não é totalmente elucidado, mas é independente da regressão do tumor.

Os efeitos colaterais associados ao everolimo incluem: estomatite, aftas, linfopenia, neutropenia, erupção cutânea, diarreia, fadiga, infecções, pneumonite, dentre outros.

Ressalta-se ainda com este caso a importância da monitorização cuidadosa com o octreotídeo, com vistas à possibilidade existente da

REFERÊNCIAS

1. Sousa N, Soares P, Monteiro J, Carvalho L, Moradi B, Ribeiro J. Tumor neuroendócrino pancreático com apresentação exuberante- a propósito de um caso. Rev Port Endocrinol Diabetes Metabol. 2016; 11(2):236-39.
2. Fernandes I, Amaral T, Macedo D, Cortes P, Costa L. Opções terapêuticas em carcinomas neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (GEP NETS) metastáticos. Rev Port Cir. 2011; II Série(16):47-54.
3. Chan JA, Kulke M, Clancy TE. Metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: systemic therapy options to control tumor growth and symptoms of hormone hypersecretion [article on the Internet]. 2020 UpToDate [cited 2020 May 10]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/metastatic-well-differentiated-pancreatic-neuroendocrine-tumors-systemic-therapy-opitions-to-control-tumor-growth-and-symptoms-of-hormone-hypersecretion?](https://www.uptodate.com/contents/metastatic-well-differentiated-pancreatic-neuroendocrine-tumors-systemic-therapy-opitions-to-control-tumor-growth-and-symptoms-of-hormone-hypersecretion?search=pancreatic%20neuroendocrine%20tumor&results=1&fromopen=true)

piora da hipoglicemia. Este fármaco tem sucesso no manejo da hipoglicemia em mais de 50% dos casos. O sucesso está correlacionado aos insulínomas com positividade para o subtipo 2 do receptor da somatostatina. O pasireotida, análogo da somatostatina de longa duração, com alta afinidade em quase todos os receptores de somatostatina, com melhor afinidade pelo sstr5, tem grande importância nessas situações, e pode levar ao alcance do controle glicêmico.

CONCLUSÃO

Com este relato de caso, salienta-se o manejo da hipoglicemia refratária devido à insulina metastático com everolim, após falhas de outras formas farmacológicas de terapia.

4. Herder WW, Schaik EV, Kwekkeboom D, Feelders RA. New therapeutic options for metastatic malignant insulinomas. Clin Endocrinol. 2011; 75(3):277-84.
5. Carvalho R, Branquinho F, Alves N, Aparício S, Rocha Pires F, Dutschmann L. Insulinoma: a propósito de um caso clinic com revisão da literature. Med Clin. 2010; 17(2):99-103.
6. Matej A, Bujwid H, Wronski J. Glycemic control in patients with insulinoma. Hormones. 2016; 15(4):489-99.
7. Kronenberg HM, Melmed S. Williams tratado de endocrinologia. São Paulo: Elsevier Profissional; 2010.
8. Vilar L. Endocrinologia clínica. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
9. Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. Expert Opin Pharmacother. 2016; 17(16):2191-2205.

10. Bozkirli E, Bakiner O, Abali H, Andic C, Yapar AF, Kayaselcuk F, Ertorer E. A case of inoperable malignant insulinoma with resistant hypoglycemia who experienced the most significant clinical improvement with everolimus. *Case Rep Endocrinol*. 2013; 2013:636175.
11. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Cutsem EV, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364:514-523.

Alexis Carvalho Hooper¹, Luma Mendes Brito¹, Soraia Rachid Youssef de Campos¹

Síndrome de platipneia-ortodeóxia

Platypnea-orthodeoxia syndrome

Relato de Caso e Revisão de Literatura

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

RESUMO

A síndrome de platipneia-ortodeóxia é descrita como o agravamento dos índices de oxigenação do sangue arterial na mudança de posição de decúbito para ortostatismo. Esta situação acontece de modo específico na presença de *shunt* entre a circulação pulmonar e sistêmica seja ele intra ou extracardíaco. O diagnóstico desta síndrome requer dois critérios: a presença de dispneia na posição ereta que alia na posição supina (platipneia) a dessaturação de oxigênio, *shunt* direita-esquerda e ausência de hipertensão pulmonar ou hipertensão atrial direita. O forame oval patente é a causa mais comum de *shunt* intracardíaco e a ectasia de aorta a alteração anatômica mais relatada como associada ao mecanismo fisiopatológico proposto desta síndrome. São poucos os relatos na literatura, pois sua identificação exige alto grau de suspeição. O presente relato descreve o caso de uma paciente com queixa de dispneia que apresentava ao exame físico quadro sugestivo da condição acima, diagnosticada inicialmente como descompensação de doença cardíaca prévia. Foi evidenciado, em ecocardiograma transesofágico, forame oval patente que na posição ereta permitia aumento de *shunt* intracardíaco além de ectasia de aorta ascendente, com exclusão de outras causas para a hipoxemia.

Descritores: Ortodeóxia; Platipneia; Forame oval patente; *Shunt* intracardíaco

ABSTRACT

The syndrome of platypnea-orthodoxy is described as worsening of arterial oxygenation rates in the change of position of decubitus to orthostatism. This situation occurs specifically in the presence of a shunt between the pulmonary and systemic circulation, whether intra- or extra-cardiac. The diagnosis of this syndrome requires two criteria: the presence of dyspnea in the erect position that combines in the supine position (platelet) associated with oxygen desaturation, right-left shunt and absence of pulmonary hypertension or right atrial hypertension. The patent foramen ovale is the most common cause of intracardiac shunt and aortic ectasia is the most commonly reported anatomic alteration as an association to the proposed pathophysiological mechanism of this syndrome, which has few reports in the literature, since its identification requires a high degree of suspicion. The present case describes a patient with dyspnea complaining that the physical examination was suggestive of the above condition, initially diagnosed as decompensation of previous heart disease, and a patent foramen ovale was evidenced in the transesophageal echocardiogram, which in the upright position allowed an increase in intracardiac shunt of ascending aortic ectasia, excluding other causes for hypoxemia.

Keywords: Orthodeoxia; Platypnea; Patent foramen ovale; Intracardiac shunt

Data de submissão: 16/01/2019

Data de aceite: 21/02/2020

Correspondência:

Alexis Carvalho Hooper

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

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: alexischooper@gmail.com

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

A dispnéia e a hipoxemia são sintomas e sinais comuns da prática clínica. A síndrome de platipneia-ortodeóxia é uma condição rara e caracterizada pela presença de *shunt* direita-esquerda. As principais causas incluem: defeito no septo interatrial; malformações arteriovenosas pulmonares e distúrbio ventilação-perfusão. O *shunt* interatrial direita-esquerda, estabelecido por um forame oval patente é a mais comum. Este relato de caso descreve a investigação de uma etiologia de *shunt* intracardíaco secundário a fator anatômico adquirido¹⁻².

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 69 anos, parda, natural de Sergipe-PE e procedente de São Paulo procurou atendimento no Pronto Socorro do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, em setembro de 2018 por queixa de piora de dispneia basal, com evolução para mínimos esforços associada a tosse com expectoração hialina e dor escapular direita pleurítica desde há 15 dias.

Paciente em acompanhamento com a clínica de cardiologia deste hospital por insuficiência cardíaca de etiologia hipertensiva desde há 2 anos classe NYHA 3. Seus antecedentes patológicos além de hipertensão arterial, incluíam acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico há 3 anos sem sequelas motoras, infarto agudo do miocárdio (IAM) há 4 anos sem abordagem em coronárias. Fazia uso de ácido acetilsalicílico, losartana, carvedilol, espironolactona e atorvastatina.

Ao exame físico apresentava-se em regular estado geral, acianótica, sem alterações na ausculta cardíaca, taquidispnéica em repouso com uso de musculatura acessória, saturação de oxigênio em ar ambiente de 78% e estertores crepitantes pulmonares em bases. Nos exames laboratoriais, apresentava gasometria arterial com SatO₂ de 87,6% em ar ambiente, Ph de 7,43 e PaO₂ de 50,6, PCO₂ de 29, bicarbonato de 18,9,

sem anemia e sem sinais infecciosos ao hemograma. Curva de marcadores de necrose miocárdica negativos, RX de tórax evidenciando aumento de área cardíaca, botão aórtico proeminente, sem alterações em campos pulmonares, eletrocardiograma sem alterações sugestivas de isquemia miocárdica. Foi internada com a hipótese diagnóstica de insuficiência cardíaca descompensada perfil B e iniciado o uso de diurético intravenoso, além de oxigênio por cateter nasal contínuo.

No segundo dia de internação, evoluiu com quadro de dor retroesternal em queimação difusa, intensidade 6/10, associada à dispneia e dessaturação mesmo em uso de oxigênio suplementar após levantar-se para ir ao banheiro. Referia na ocasião que a dispneia melhorava ao decúbito, sendo realizada angiotomografia de tórax que descartou evento tromboembólico e apenas demonstrou ectasia da aorta ascendente de 4,6 cm. Coletados novos marcadores de necrose miocárdica que se mostraram normais e peptídeo natriurético do tipo B (BNP) de 76,5 (valor de referência 100). Paciente evoluiu com necessidade de aporte de oxigênio em máscara de Venturi a 50%, 15L/min, ocluída. Manteve dispneia durante a mobilização no leito, principalmente ao sentar, tolerando bem o decúbito dorsal. Após apresentar a queixa sugestiva de platipnéia, foi observado durante o exame físico alteração de oximetria com a mudança de posição, confirmada por gasometria arterial, que no decúbito a zero graus demonstrou valor de 92% (PaO₂ 65) e em ortostase 86% (PaO₂ 54). Foi aventada a hipótese de síndrome de platipnéia-ortodeóxia por provável *shunt* intracardíaco. Realizada investigação com ecocardiografia transesofágica que identificou forame oval patente, migração de microbolhas para cavidades esquerda através deste, que se intensificava com a mudança de decúbito dorsal para a posição sentada e pressão sistólica de artéria pulmonar estimada em 30mmHg. A paciente foi avaliada pela equipe da cardiologia quanto ao tratamento do forame oval patente. Evoluiu com estabilidade de oximetria após período de internação de 15 dias e retirada do suporte de oxigênio de máscara de Venturi para cateter

nasal 3L/min, conseguindo deambular pequenas distâncias, com manutenção da dessaturação em ortostase, sendo optado por solicitar oxigênio domiciliar até conduta definitiva da cardiologia.

DISCUSSÃO

Foi relatado um caso de platipnéia-ortodeóxia causada por um Forame Oval Patente (FOP) com *shunt* direita-esquerda, sem evidência de hipertensão pulmonar, em paciente com suspeita diagnóstica de insuficiência cardíaca³.

A síndrome foi descrita pela primeira vez em 1949, por Burchell⁴. É mais frequentemente observada em idosos, comumente por volta da sétima década de vida, e caracteriza-se por dispnéia e desaturação arterial quando se adota a posição ortostática, com melhora ao se adotar a posição supina. É considerada uma condição subdiagnosticada tendo em vista que o seu reconhecimento requer um alto nível de suspeição clínica, sugerida por oximetria de pulso ou pela análise de amostras de gasometria arterial em posições ortostática e supina, que demonstra queda da saturação de oxigênio com o paciente em ortostatismo^{2,4-6}.

Embora a fisiopatologia exata da desaturação arterial ortostática ainda não tenha sido completamente elucidada, a presença de *shunt* direita-esquerda é pré-requisito necessário. As principais etiologias relacionadas a esse desvio de sangue desoxigenado para o átrio esquerdo seriam as intra-cardíacas, que incluem o forame oval patente, comunicação interatrial, aneurisma septal perfurado, fístulas artério-venosas pulmonares, *shunts* intra-parenquimatosos pulmonares (áreas de baixa relação ventilação-perfusão)².

O forame oval patente é encontrado em até 30% da população adulta, e geralmente é uma alteração anatômica que não causa repercussão clínica. No entanto, em situações de aumento das pressões nas câmaras direitas ou de uma reorientação do fluxo venoso em direção à face do forame oval patente (FOP), voltada para o átrio direito, pode ocorrer *shunt* direito-esquerdo. Nos casos em que o *shunt* se deve as alterações do

gradiente pressórico (pressões no átrio direito maiores que no esquerdo), tanto a dispneia quanto a hipoxemia não são influenciadas pela posição do paciente⁷.

Na síndrome de platipneia-ortodeóxia, o *shunt* direito-esquerdo não está relacionado a elevações das pressões nas câmaras direitas. Para que ela ocorra, é necessária a existência de outros fatores capazes de alterar as relações anatômicas intracardíacas. Essas alterações causariam o estiramento do septo interatrial com aumento da dimensão do orifício de comunicação e uma mudança da orientação do fluxo venoso, que passaria a ser direcionada para o FOP e assim ao átrio esquerdo. Dessa forma, o *shunt* interatrial é determinado ou potencializado pelo ortostatismo, manifestando-se nas queixas de platipneia-ortodeóxia^{3,7-8}.

Há dois grupos de fatores anatômicos propostos que, coexistindo com o FOP, podem determinar *shunt* intracardíaco com pressões normais: os congênitos (mecanismos persistentes da circulação fetal) e os adquiridos. Do primeiro grupo, há exemplos como a rede de Chiari e a redundância da válvula de Eustáquio (presente na face anteroinferior da veia cava inferior). Dentre os fatores adquiridos, foram descritos: paralisia do diafragma, cifoescoliose e ectasia/aneurisma da raiz da aorta. O aumento da aorta, uma das condições mais frequentemente associadas à síndrome de platipnéia-ortodeóxia, poderia fazer com que o coração girasse, esticando o septo interatrial e direcionando o fluxo da veia cava diretamente para o FOP, mecanismo esse potencializado em ortostatismo⁷⁻⁸.

Uma vez que haja suspeita clínica, o diagnóstico geralmente é confirmado pela realização de ecocardiografia transesofágica, que proporciona boa visualização de defeitos no septo atrial. Um estudo de microbolhas, agitadas por via intravenosa, deve ser feito para avaliar a presença de *shunt* direita-esquerda. O teste é considerado positivo quando ocorre o surgimento ou a potencialização do aparecimento de microbolhas dentro das cavidades cardíacas esquerdas, com a mudança para a posição de ortostatismo, conforme

evidenciado nas figuras 1 e 2 em anexo. Outras modalidades de avaliação de defeitos intracardíacos incluem cateterismo de coração direito, cintilografia de ventilação-perfusão demonstrando captação extrapulmonar precoce e Doppler transcraniano; no entanto, a literatura sugere que esses testes devem ser empregados apenas na definição de um estudo ecocardiográfico inconclusivo⁴.

A terapêutica da síndrome de platipnéia-ortodeóxia secundária ao shunt intracardíaco implica o fechamento do defeito do septo interatrial, por via percutânea ou cirúrgica. No entanto, a decisão de intervir deve ser julgada tendo em vista a gravidade dos sintomas e as morbidades associadas. Recentemente, o fechamento percutâneo suplantou a cirurgia cardíaca, devido à diminuição da morbidade, mortalidade e custos³⁻⁴.

CONCLUSÃO

A presença de dispnéia é uma queixa frequente na prática médica. A associação desse sintoma com presença de hipoxemia com o paciente na posição ortostática é subdiagnosticada, e está relacionada à síndrome de platipnéia-ortodeóxia. O *shunt* intracardíaco direito-esquerdo, sem aumento de pressão em cavidades direitas, é uma das etiologias mais comuns para que ocorra essa síndrome na presença de FOP e de ectasia da raiz aorta, combinação essa sendo a mais descrita na literatura, responsável pelo mecanismo fisiopatológico proposto atualmente.

REFERÊNCIAS

1. Rodrigues P, Monteiro M, Palma P, Sousa-Pereira L, Cabral S, Oliveira F, et al. Posição corporal e oxigenação: uma relação intrigante. *Rev Port Cardiol*. 2014; 33(6):385.e1-385.e5.
2. Chamié F, Chamié D, Ramos S, Tress JC, Victor R. Fechamento Percutâneo do Forame Oval Patente. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2005; 13(3):185-197.
3. Faustino M, Soares AO, Rodrigues F, Anjos R, Freitas A, Gil VM. Pseudoembolia Pulmonar – Um caso de hipoxemia associada a shunt direito-esquerdo. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 104(1):e4-e9.
4. Burchell HB, Helmholtz HF, Wood EH. Reflex orthostatic dyspnea associated with pulmonary hypertension. *Am J Physiol*. 1949; 159:563-74.
5. Knapper JT, Schultz J, Das G, Sperling LS. Cardiac platypnea-orthodeoxia syndrome: an often unrecognized malady. *Clin Cardiol*. 2014; 37(10):645-49.
6. Klein MR, Kiefer TL, Velazquez EJ. Platypnea-Orthodeoxia Syndrome: to shunt or not to shunt, that is the question. *Tex Heart Inst J*. 2016; 43(3):264-66.
7. Townsend RS, Costa AL, Gib MC, Dexheimer Neto FL. Platypnea-orthodeoxia syndrome in patients presenting enlarged aortic root: case report and literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014; 26(3):313-16.
8. Lisboa TC, Costa CD, Furian TQ, Vieira SR. Shunt direita-esquerda através de forame oval patente sem hipertensão pulmonar. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(1):e10-e12.

Renato Marrach de Pasqual¹, José Alano Costa de Oliveira Júnior¹, Herbert Franchi Teixeira Andreghetto¹, Gladstones Mattar¹, Renato Sartori de Carvalho¹

Craniofaringioma papilar

Papillary craniopharyngioma

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.

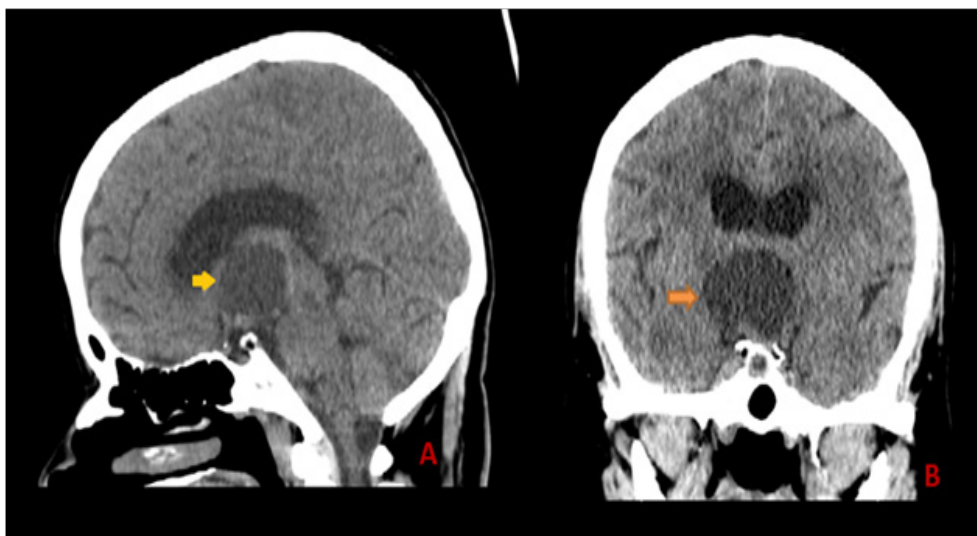


Figura 1 – Tomografia computadorizada sem contraste – sagital (a) e coronal (B) - formação expansiva supra selar sólida cística, ocupando a cisterna interpeduncular e comprimindo o assoalho do terceiro ventrículo além de comprimir o quiasma óptico.

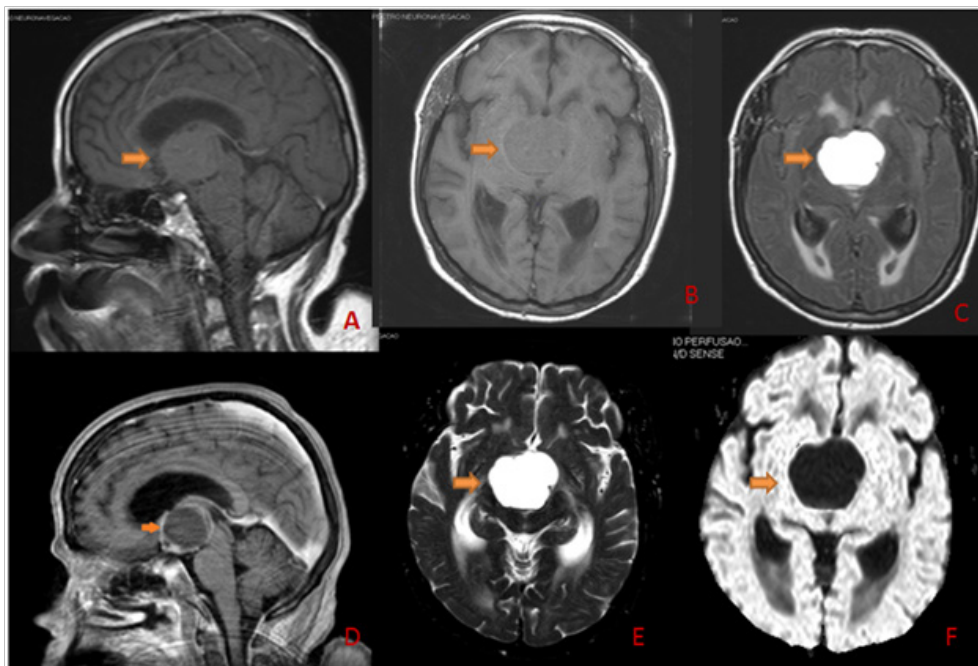


Figura 2 – Ressonância magnética - Sagital T1 (A), axial T1 (B) axial T2 (C), sagital T1 pós contraste (D), axial FLAIR (E) e difusão (F) formação expansiva supra selar (setas) sólida-cística, com componente cístico predominante na porção central, apresentando baixo sinal na sequência ponderada em T1 e alto sinal em T2 e FLAIR, apresentando impregnação periférica após injeção paramagnética, ocupando a cisterna supra selar, inter peduncular, comprimindo o quiasma óptico e o assoalho do terceiro ventrículo.

Data de submissão: 14/01/2019

Data de aceite: 04/11/2019

Correspondência:

Renato Marrach de Pasqual
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: remarrachp@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.

INTRODUÇÃO

Os craniofaringiomas são tumores benignos da região selar e para selar e constituem 3% de todos os tumores intracranianos¹. Esses tumores são a forma mais comum de neoplasia não neuroepitelial na população pediátrica. Eles se originam de células remanescentes epiteliais de qualquer lugar no ducto craniofaríngeo da fenda de Rathke para o assoalho do terceiro ventrículo¹. Existem dois subtipos diferentes de craniofaringioma, que diferem clinicamente e patologicamente: craniofaringioma adamantinomatosa (ACP) e craniofaringioma papilar (PCP).

A variante adamantinomatosa ocorre predominantemente na população pediátrica, enquanto que a variante papilar é vista principalmente entre adultos. Os ACPs são muito mais comuns que o PCP (9: 1) e são patologicamente distintos. ACPs são compostos sólido-císticos e frequentemente contêm calcificações que são prontamente identificáveis na neuroimagem. Histologicamente, eles contêm nódulos de queratina molhada, uma camada basal de células paliçada, gliose circundante e profusa formação de fibras de Rosenthal. Em contraste, os PCPs são raramente calcificados, predominantemente sólidos e circunscritos e, quando císticos, apresentam conteúdo claro. Müller postulou que os PCPs são causados por metaplasia das células adeno-hipofisárias na parastuberalis da adeno-hipófise, levando à formação de ninhos de células escamosas¹.

Os craniofaringiomas (PCs) podem surgir em qualquer lugar ao longo do ducto craniofaríngeo, embora a maioria ocorra na região supra selar. Por causa de sua natureza benigna, eles crescem silenciosamente e geralmente se apresentam clinicamente quando já estão com grande extensão para a região selar circundante, e geralmente aderindo e comprimindo a estruturas neurológicas vitais ao redor, causando sinais e sintomas. A maioria dos PCs tem componentes supra e infra selares enquanto os craniofaringiomas estritamente intraselares são os menos comuns. Vários autores relataram CP ectópicos primários em vários locais do crânio: lobo temporal, lobo fronto temporal, infra selar extracraniano, transição cerebelo pontina, seio etmoidal e petroclival. No entanto, não há nenhum consenso para o mecanismo de ocorrência ectópica¹⁻².

Quadro clínico

O craniofaringioma se manifesta mais comumente com sinais de aumento da pressão intracraniana (ICP), incluindo cefaléia, náusea e vômitos, além de distúrbios visuais e endócrinos (62%

a 84% e 52% a 87%, respectivamente). O distúrbio visual mais comum encontrado é a hemianopsia temporal devido à compressão do quiasma óptico. O início da amaurose é considerado uma emergência neurocirúrgica. No momento da apresentação, cerca de 40% a 87% dos pacientes apresentam pelo menos um déficit hormonal. A deficiência hormonal é secundária à compressão normal da hipófise, particularmente da hipófise anterior. Em alguns casos, podem ser observadas deficiências hormonais hipofisárias, particularmente diabetes insípido. Em crianças, a falta de crescimento e a diminuição da taxa de crescimento podem ser a apresentação inicial, pois o hormônio de crescimento é o hormônio mais comumente afetado³.

Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico diferencial das patologias com massas em região selar inclui: glioma hipotalâmico, glioma óptico, histiocitose celular, cisto da fenda de Rathke, xantogranuloma, germinoma intracraniano, tumor epidermóide, trombose de cistos aracnóides, cisto coloidal do terceiro ventrículo, adenoma hipófise, aneurisma e variações inflamatórias raras. Clinicamente, não é fácil distinguir porque os pacientes com estes tumores geralmente apresentam características inespecíficas, tais como dor de cabeça, hipopituitarismo ou distúrbios visuais¹.

Tratamento

Múltiplas modalidades podem ser implementadas no manejo do craniofaringioma, incluindo neurocirurgia, radioterapia e instilação de substâncias esclerosantes. Os avanços mais recentes no tratamento do craniofaringioma concentraram-se em minimizar a toxicidade relacionada ao tratamento. Esses avanços incluem cirurgia endoscópica e radioterapia de precisão. Tecnologia de terapia de radiação melhorou a dose eficaz e forneceu doses reduzidas para as áreas com estruturas críticas, com o objetivo de reduzir sequelas a longo prazo, na população pediátrica e assim com alta taxa de curabilidade²⁻³.

REFERÊNCIAS

1. Lubuulwa J, Lei T. Pathological and topographical classification of craniopharyngiomas: a literature review. *J Neurol Surg Rep*. 2016;77:e121–e127.
2. Torres MO, Shafiq I, Mesfin FB. Craniopharyngioma. StatPearls Publishing. 2020.
3. O'steen L, Indelicato DJ. Advances in the management of craniopharyngioma [version 1; referees: 3 approved]. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):1632 Last updated: 11 Oct 2018.

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/>.