

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
- Recidiva de nódulos tireoideanos em pacientes submetidos à lobectomia
- Avaliação do perfil clínico epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de glomerulopatia em acompanhamento ambulatorial
- Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de litíase renal
- Perfil epidemiológico das neoplasias de pele melanoma e não melanoma no serviço de Cirurgia Plástica e Queimados do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo em 2019
- Estudo analítico dos casos de mortalidade materna no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (HU-UFGD) no ano de 2016
- Resultado com a aplicação de um protocolo para a redução de dose de radiação em intervenção coronariana percutânea
- Resistência severa à insulina: diagnósticos diferenciais e opções terapêuticas
- Crise tireotóxica no intraoperatório
- Síndrome de Heyde
- Parkinsonismo secundário a encefalite viral pós-vacinação contra febre amarela
- Esquizofrenia, transtorno obsessivo-compulsivo e uso de clozapina
- Imagens pulmonares em paciente com COVID-19
- Orientação aos Autores

Expediente

Governador do Estado

João Doria

Secretário de Projetos, Orçamento e Gestão

Mauro Ricardo Machado Costa

Superintendente Iamspe

Wilson Pollara

Chefe de Gabinete Iamspe

Fabiano Marques de Paula

Diretoria Iamspe

HSPE - “FMO” - Katia Antunes

Administração - Carla Freitas Nascimento

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)
Luís 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: Adriana Rocha
Revisão: 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 |
| Opinião do Especialista | 6 |
| Artigo Original | |
| • Recidiva de nódulos tireoideanos em pacientes submetidos à lobectomia | 7 |
| <i>Recurrence of thyroid nodules in patients undergoing lobectomy</i> | |
| Cauê Ocaña Demarqui, Carlos Neutzling Lehn | |
| • Avaliação do perfil clínico epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de glomerulopatia em acompanhamento ambulatorial | 13 |
| <i>Evaluation of the epidemiological clinical profile of patients diagnosed with glomerulopathy under outpatient follow-up</i> | |
| Adrielle Cardoso Bonfim, Elenice Andrade Milhomem, Daniel Rinaldi | |
| • Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de litíase renal | 19 |
| <i>Epidemiological profile of patients with renal lithiasis</i> | |
| Gisele Lima de Souza, Ianna Lima Simão, Martina Maria Lima Sá, Daniel Rinaldi | |
| • Perfil epidemiológico das neoplasias de pele melanoma e não melanoma no serviço de Cirurgia Plástica e Queimados do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo em 2019 | 25 |
| <i>Epidemiologic profile of melanoma and non-melanoma skin cancers in the Plastic Surgery and Burns department of Hospital do Servidor Público Estadual of São Paulo in 2019</i> | |
| Letícia Moreira Fontes, Warley Pereira da Costa, An Wan Ching | |
| • Estudo analítico dos casos de mortalidade materna no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (HU-UFGD) no ano de 2016 | 31 |
| <i>Analytical study of cases of maternal mortality in the university Hospital of the Federal University of Grande Dourados (HU-UFGD) in 2016</i> | |
| Jorge David Peralta Benitez, Sidney Antonio Lagrosa Garcia | |
| • Resultado com a aplicação de um protocolo para a redução de dose de radiação em intervenção coronariana percutânea | 42 |
| <i>Results with the application of a protocol for the reduction of radiation dose in percutaneous coronary intervention</i> | |
| João Ricardo Antunes Marcos, George Cesar Ximenes Meirelles | |
| Revisão de Literatura | |
| • Resistência severa à insulina: diagnósticos diferenciais e opções terapêuticas | 47 |
| <i>Severe insulin resistance: differential diagnosis and therapeutic options</i> | |
| Gabriela Scavacini de Freitas Monaco, Ricardo Vessoni Perez | |
| • Crise tireotóxica no intraoperatório | 61 |
| <i>Intraoperative thyrotoxic crisis</i> | |
| Álvaro Jose Leite Campelo da Silva, João Manoel Silva Júnior | |
| Relato de Caso | |
| • Síndrome de Heyde | 69 |
| <i>Syndrome Heyde's</i> | |
| Gabriela Ribeiro Prata Leite Barros, Janedson Baima Bezerra Filho, Cilene Carlos Pinheiro, Soraya Rachid Youssef de Campos | |
| • Parkinsonismo secundário a encefalite viral pós-vacinação contra febre amarela | 73 |
| <i>Parkinsonism secondary to viral encephalitis after vaccination against yellow fever</i> | |
| Camilla Duarte Ribeiro, Roberta Arb Saba Rodrigues Pinto | |
| Relato de Caso e Revisão de Literatura | |
| • Esquizofrenia, transtorno obsessivo-compulsivo e uso de clozapina | 77 |
| <i>Schizophrenia, Obsessive-compulsive disorder and clozapine use</i> | |
| Elisa Carrara Ribeiro, Isabela Fernandes Jorge, Rogers Diego Ascef, Márcio Andrei Zanini, Giordano Estevão | |
| Aprendendo com a Imagem | |
| • Imagens pulmonares em paciente com COVID-19 | 91 |
| <i>Pulmonary images in a patient with COVID-19</i> | |
| Renato Marrach de Pasqual, Daniel Hitoshi Kosen, Gladstones Mattar, Rodrigo Negri Valadão | |
| Orientação aos Autores | 98 |

A pandemia continua ativa. Vidas continuam sendo ceifadas e cresce a preocupação com a própria existência e com as dos outros, próximos ou nem tanto. Não há perspectivas do fim a curto prazo. Vacinas virão, mas só a ciência e o tempo dirão quando. Surgirá algum remédio novo e salvador?

Mesmo diante dessa catástrofe as pessoas continuam seus afazeres, dentro das possibilidades. Assim é que, dentro das regras sanitárias, os colaboradores da Revista se empenharam e assim produziu-se uma nova edição. Muito obrigado a todos.

Umberto Gazi Lippi
Núcleo de Apoio à Pesquisa

REGISTRAMOS AQUI OS NOSSOS PÊSAMES ÀS FAMILÍAS DOS MAIS DE CEM MIL CONTERRÂNEOS QUE TIVERAM SUAS VIDAS CEIFADAS PELA TERRÍVEL PANDEMIA DO COVID-19.

Editores

Núcleo de Apoio à Pesquisa

Cauê Ocaña Demarqui¹, Carlos Neutzling Lehn¹

Recidiva de nódulos tireoideanos em pacientes submetidos à lobectomia

Recurrence of thyroid nodules in patients undergoing lobectomy

Artigo Original

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

RESUMO

Introdução: O primeiro relato de tentativa cirúrgica de bócio data de 952 D.C por Ali Ibn Abass, porém, somente em 1872 Theodor Kocher diminuiu significativamente a taxa de mortalidade da cirurgia, o que lhe rendeu o prêmio Nobel, em 1909. Cento e dez anos após o prêmio Nobel de Kocher os bócios continuam sendo as doenças benignas mais comuns diagnosticadas, em aproximadamente 50% da população, e as cirurgias continuam sendo a principal forma de abordagem. Um dos pontos questionados quando se opta por realizar lobectomias em paciente com bócios multi ou uninodulares é a chance de recidiva da doença no lobo remanescente e a necessidade de reabordagem cirúrgica. **Objetivo:** Realizar um estudo da taxa de recidiva, em cinco anos, de pacientes submetidos à lobectomia e comparar com a literatura disponível. **Métodos:** Realizado exame de prontuários de todos os pacientes portadores de bócio e submetidos à lobectomia no ano de 2014. Todos os pacientes incluídos no trabalho foram submetidos à lobectomias. Realizado levantamento bibliográfico nos sites Pubmed, Medscape e Lilacs com os termos "goiter", "recurrentgoiter", "thyroidectomy". **Resultado e conclusão:** O intuito inicial deste artigo foi uma avaliação dos dados sem a intenção de definir critérios para fatores de risco. No entanto mais estudos prospectivos com acompanhamento por longo prazo necessitam ser realizados para assim estipular melhor as taxas de recidiva.

Descritores: Glândula tireóide; Nódulo da glândula tireóide; Tireoidectomia

ABSTRACT

Introduction: The first report of a surgical attempt for a goiter dates from 952 DC by Ali Ibn Abass, however only in 1872 Theodor Kocher achieved a significant reduction in mortality of the procedure and was granted with the Nobel Prize for his work in 1909. One hundred and ten years after Kocher's achievement goiter remains the most commonly diagnosed diseases of the thyroid gland and arises almost 50% of the population and surgery still is the main treatment. One of the most important doubts is about the chance or recurrence of the goiter after partial surgery and the need of a new procedure. **Objective:** To perform a review of the records of patients who underwent to thyroid lobectomy for goiter to access the rates of recurrence and to compare with the literature. **Methods:** Chart review of all patients who underwent to lobectomy for goiter during the year of 2014. Literature review on PubMed, Medscape e Lilacs for the uniterms "goiter", "recurrent goiter", "thyroidectomy". **Result e conclusion:** The main goal of this study was to evaluate data without defining risk factors for goiter recurrence. However more prospective studies with long term follow up must be done to better understand the recurrence and its rates.

Keywords: Thyroid gland; Thyroid nodule; Thyroidectomy

Data de submissão: 03/01/2020

Data de aceite: 16/07/2020

Correspondência:

Cauê Ocaña Demarqui

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

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de bócio datam de 2700 AC. No entanto, os primeiros desenhos anatômicos foram feitos somente em 1511 DC por Leonardo Da Vinci em Florença¹. O primeiro relato de tentativa cirúrgica de bócio data de 952 DC por Ali Ibn Abass em que o procedimento foi realizado com sedação por ópio e cirurgia com ligaduras simples com ferros quentes e uma sacola em volta do pescoço para realizar a coleta de sangue. No seguir dos anos, inúmeros relatos em diferentes países foram realizados com alta mortalidade chegando a ser citado por Robert Liston, em 1846, “um procedimento a não ser considerado”¹.

Em 1872, Theodor Kocher modificou a cirurgia de tireoide baseado em seus conhecimentos anatômicos e fisiológicos da glândula. Com isso, diminui significativamente a taxa de mortalidade da cirurgia o que lhe rendeu o Prêmio Nobel, em 1909. Realizou nessa época 500 tireoidectomias com uma taxa de mortalidade de 0.5%¹⁻².

Com o aumento do número de tireoidectomias, começaram a serem observadas as clássicas complicações como o hipotireoidismo e o hipoparatiroidismo, além da disфонia por paralisia de prega vocal. O próprio Kocher já descrevia sinais de cretinismo secundário à falta de hormônio tireoidiano em seus relatos e em 1883 William Ord, após longa avaliação dos relatos de Kocher, orientou a realização de lobectomias para evitar tais complicações¹. O hipoparatiroidismo pós-cirúrgico foi relatado por Gley como causado por remoção das paratireoides ou comprometimento da irrigação das mesmas e em 1907 Halsted e Evans publicaram a descrição do suprimento sanguíneo da paratireóide. Orientavam evitar a ligadura das artérias tireoidianas inferiores para proteger a irrigação das paratireoides¹.

Cento e dez anos após o Prêmio Nobel de Kocher os bócios de tireoide continuam sendo as doenças benignas mais comuns da glândula tireóide, diagnosticada em aproximadamente 50% da população³. A cirurgia continua sendo a principal forma de abordagem da glândula, embora não esteja ainda padronizada a forma de abordagem de nódulos benignos, principalmente os unilaterais³⁻⁴.

No ano de 2018 foram realizadas no Brasil, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), 7.255 tireoidectomias totais e 3.100 tireoidectomias parciais com um gasto estimado de mais de seis milhões de reais; isso mostra a importância e o impacto financeiro da cirurgia da tireóide e a necessidade de uma adequada indicação cirúrgica⁵.

A discussão entre cirurgias totais ou parciais remete aos problemas observados por Ord, Halsted e Evans no início do século passado como lesão do nervo laríngeo recorrente e hipoparatiroidismo e a necessidade ou não do uso de hormônio tireoidiano^{1,4}.

Nos casos de suspeita neoplásica, tireoidites, bócios multinodulares bilaterais, pescoços previamente irradiados e tumores foliculares a indicação de tireoidectomia total é bem aceita e praticada por grande parte dos cirurgiões⁶. Em relação aos nódulos benignos não há uma regra ideal a ser seguida. Attaallah et al. em seu artigo sobre hemitireoidectomia para nódulos benignos descreve que mesmo pessoas com bócio multinodular bilateral não precisam ser submetidas a tireoidectomias totais se os nódulos de um dos lados são assintomáticos; essa atitude previne em até 80% de os pacientes apresentarem hipotireoidismo permanente^{4,6}.

Um dos pontos questionados quando se opta por realizar lobectomias em paciente com bócios multi ou uni nodulares é a possibilidade de recidiva da doença no lobo remanescente e a necessidade de reabordagem cirúrgica. Campbell et al. descrevem maior recorrência dos bócios em mulheres jovens variando de 2,5% a 73% em alguns relatos em um período de 8 a 20 anos de acompanhamento⁷⁻⁸.

Frente à realidade na qual, mesmo para certas neoplasias de tireoide, alguns serviços vêm optando por realização de lobectomias associada a um cenário onde os pacientes participam cada vez mais da definição dos procedimentos cirúrgicos, questionando muitas vezes sobre a possibilidade de cirurgias parciais. Este estudo tem, então, o intuito de observar a taxa de recidiva no nosso serviço.

OBJETIVOS

Realizar pesquisa em prontuários, observando a taxa de recidiva da doença tireoidiana em cinco anos de pacientes submetidos à lobectomias e compará-la com os dados da literatura disponível.

MÉTODOS

Realizada análise de prontuários, de todos os pacientes portadores de bócio e submetidos à lobectomia no ano de 2014 no Serviço de Cirurgia Cabeça e Pescoço, do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. A escolha do ano de 2014 teve como objetivo o fato de que todos os casos tivessem cinco anos de seguimento.

Os pacientes incluídos no trabalho foram todos submetidos à lobectomias pela equipe cirúrgica do serviço com participação dos residentes no ano em questão.

O diagnóstico foi realizado por exame físico, ultrassonografia e punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e o material resultante da cirurgia foi encaminhado para avaliação anatomopatológica para confirmar o diagnóstico.

Os pacientes com diagnóstico de malignidade ou com prontuário incompleto foram excluídos do trabalho.

O diagnóstico de recidiva foi realizado através de ultrassonografia durante o acompanhamento ambulatorial.

RESULTADOS

No ano de 2014 entre janeiro e dezembro foram realizadas 87 tireoidectomias, das quais, 28 (38%) indicadas por alterações benignas como bócio e adenoma folicular.

A faixa etária neste grupo variou entre 29 a 82 anos com a idade média de 55 anos. No grupo submetido ao procedimento cirúrgico 23 eram mulheres e cinco homens com uma proporção de um homem para cada 4,5 mulheres. Dentre as comorbidades observadas, oito pacientes possuíam hipertensão arterial sistêmica; seis diabetes; um paciente, asma e um paciente dislipidêmico.

Dos 28 pacientes submetidos a procedimento cirúrgico oito foram submetidos à tireoidectomia parcial. A cirurgia de escolha realizada em seis deles foi a lobectomia com istmectomia; em um dos casos foi realizado nodulectomia com tratamento do hiperparatireoidismo primário e em um paciente foi realizada apenas lobectomia, pois, já havia sido submetido à lobectomia com istmectomia no passado.

Dentre os oito pacientes submetidos à lobectomia seis possuíam PAAF de bócio colóide,

um com punção sugestiva de papilífero e um com células de Hurthle. Ao final todos foram confirmados como benignos.

Todos os pacientes submetidos à lobectomia possuíam um ou mais nódulos unilaterais.

Os resultados anatomopatológicos evidenciaram 23 bócios colóides, quatro adenomas foliculares e uma tireoidite linfocítica. Quando limitado aos oito pacientes submetidos à lobectomia um paciente teve diagnóstico de adenoma folicular, um de tireoidite associada a bócio colóide e os outros seis foram dados como bócios colóides.

A complicação mais comum foi o hipoparatiroidismo transitório que ocorreu em cinco casos dos 28 pacientes. Outras complicações observadas foram: dois pacientes com paralisia de prega vocal transitória e três pacientes apresentaram acúmulo de serosidade.

Dos oito pacientes submetidos à lobectomia dois deles (25%) apresentaram recidiva. Um deles, já era recidivado, pois havia sido submetido à lobectomia há 19 anos, e o outro apresentou recidiva quatro anos após o procedimento.

A média de acompanhamento no serviço foi de 3,5 anos variando de um a cinco anos e após foram acompanhados com equipe de endocrinologia.

Dois pacientes apresentaram recidiva multinodular e apenas um foi submetido à reabordagem cirúrgica, pois havia suspeita de malignidade; não apresentou complicações no pós-operatório.

O segundo paciente que apresentou recidiva, por apresentar nódulos pequenos e sem sintomas foi tratado de forma conservadora.

DISCUSSÃO

Segundo os dados do SUS, compilados diretamente do banco de dados no ano de 2018, foram realizadas 10355 tireoidectomias sendo as lobectomias responsáveis por 29% dos procedimentos realizados⁵. Comparativamente com o local deste trabalho, as lobectomias foram responsáveis por 32% das tireoidectomias mantendo uma proporção próxima à média dos procedimentos realizados em todo o país.

A proporção de homens para mulheres foi de 1:4,5 sendo estes, responsáveis por 17% dos casos. Ao relacionar com os dados levantados pela British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons (BAETS) reportados, em 2017 em que

foram avaliados os casos de tireoidectomia entre 2010 e 2015, com um total de 30.487 casos, a proporção encontrada foi de um homem para cada quatro mulheres operadas (1:4) sendo os homens responsáveis por 20% das cirurgias (6047 casos)⁹.

Delbriedge et al. em sua pesquisa de 3468 pacientes com abrangência dos anos de 1957 a 1996, com pacientes que apresentaram bócios multinodulares, observaram a idade média de 53 anos e na comparação com nossa casuística, em que a idade média foi de 55 anos, apresenta uma idade média muito semelhante. Outro estudo no Brasil, realizado em 2011 por Accetta et al. evidencia a idade média de 51,8 anos. Ao realizar a análise comparativa desses dados e os comentados no parágrafo acima, observa-se que a idade e o sexo, no decorrer dos anos e em diferentes países, mantêm-se na mesma proporção mostrando o caráter linear desta patologia^{6,10}.

A comorbidade prevalente dentre os 28 pacientes aqui avaliados foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS) que acometeu oito dos pacientes assim como esperado, uma vez que a HAS ainda é a principal doença de acometimento mundial, somente nos Estados Unidos da América a hipertensão é o principal diagnóstico acometendo aproximadamente 86 milhões de pessoas¹¹.

Ao buscar na literatura sobre as opções de abordagem cirúrgica, bócios multinodulares, apresentam opções de tratamento como a tireoidectomia total, lobectomia com istmectomia ou em tradução literal como tireoidectomia próximo ao total e a tireoidectomia subtotal bilateral¹²⁻¹³. A tireoidectomia subtotal bilateral por apresentar uma maior probabilidade de repetição vem sendo desencorajada principalmente em regiões endêmicas pela alta chance de recidiva. Dentro dos casos operados pelo serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço (CCP) do IAMSPE, esse tipo de abordagem não costuma ser realizado. Os pacientes operados ou foram submetidos à tireoidectomia total ou a lobectomia com istmectomia.

Attaallah et al.⁴ em seu levantamento bibliográfico evidenciaram que há cirurgias os quais optam, mesmo em pacientes com nódulos bilaterais, a realizar lobectomias. Estes pacientes, quando apresentam recidivas, podem ser multinodulares ou uninodulares independentemente de o quadro inicial ser uni ou multinodular⁴. Comparativamente aos pacientes submetidos a lobectomia no CCP - IAMSPE,

possuíam nódulos unilaterais. Todos os pacientes com nódulos bilaterais foram submetidos a tireoidectomia total.

A *American Thyroid Association* (ATA) define critérios sólidos sobre a indicação de abordagem cirúrgica em nódulos de tireoide. Sabidamente nos casos suspeitos para neoplasia e confirmados para neoplasia a cirurgia está indicada; quando há confirmação de benignidade dos nódulos a indicação cirúrgica pode ser feita por sintomas de compressão, tais como a disfagia e/ou dispneia, em alguns casos por causas estéticas¹⁴. Seis dos casos submetidos à lobectomia neste estudo tinham indicação por sintomas clínicos: um dos pacientes possuía suspeita de carcinoma papilífero e um apresentava suspeita para neoplasia de células de Hurthle, todos dentro das indicações apresentadas pela ATA.

As complicações mais comuns nas abordagens cirúrgicas da tireoide são principalmente o hipoparatiroidismo transitório e a paralisia transitória da prega vocal. Segundo Ozbas et al. em seu trabalho de 750 pacientes operados entre 1994 até o ano 2000, que compara os três tipos de abordagem cirúrgica da tireoide, evidenciou 30% de hipoparatiroidismo temporário em tireoidectomias totais e 12,2% nas lobectomias. Já a paralisia temporária de prega vocal ficou em segundo lugar com 1,9% dos casos na tireoidectomia total e 0,6% na lobectomia¹³.

Neste estudo, nenhum paciente submetido à lobectomia apresentou hipoparatiroidismo temporário ou paralisia transitória de prega vocal, mas frente à diferença de casos em cada levantamento fica inadequado a comparação.

Os pacientes que evoluíram com recidiva tinham, inicialmente, uma doença multinodular unilateral e ambos tiveram recidiva multinodular no lobo remanescente. Normalmente o paciente com presença de múltiplos nódulos ou com lobos de maior volume têm maior probabilidade de recidiva, principalmente se o paciente for de áreas de bócio endêmico. Cappellani em seu artigo conclui que bócios multinodulares constituem uma doença de toda a glândula, mesmo quando aparenta estar contida em um único lobo, apresentando assim maior chance de recidiva. Com isso ele questiona a utilidade real de realizar lobectomia nesses casos sendo que com a baixa taxa de complicações da tireoidectomia total atualmente e a boa evolução dos pacientes com reposição hormonal via oral apresentam um melhor custo benefício ao paciente⁷⁻⁸.

Quando realizada a comparação entre os artigos que abrangem a recidiva de bócio o tempo de recidiva varia razoavelmente, de uma margem de seis a 16 anos e algumas vezes 20 anos. Quanto maior o tempo de acompanhamento maior o risco de recidiva uma vez que a doença em questão é de evolução lenta. Ao se comparar o levantamento feito neste trabalho observa-se um taxa de recidiva de 25% (considerando o paciente que já apresentava recidiva em 2014) e com um tempo médio de recidiva de doze anos. Cappellani et al. descrevem uma taxa de recidiva de 2,5 a 73%, já Bellantone descreveu uma taxa de 33,9%, dentro daquela descrita pelo outro autor. Normalmente as maiores taxas de recidiva estão relacionadas à maior quantidade de tecido tireoidiano mantido na cirurgia inicial e/ou aumento dos nódulos preexistentes. Nos pacientes operados neste serviço a técnica utilizada em todos os casos foi a lobectomia com istmectomia para os pacientes que não possuíam nódulos contralaterais com uma taxa de recidiva em cinco anos de 14% dentro dos dados comparáveis com os artigos de revisão. Um ponto importante a destacar é o fato de a recidiva nem sempre ter indicação de cirurgia, muitas vezes os nódulos não são significativamente volumosos para causar sintomas clínicos e/ou não apresentam sinais de malignidade; pode assim, ser acompanhados clinicamente. Bellantone et al. descrevem que apenas 7,4% dos 33,9% dos pacientes recidivados necessitaram de totalização cirúrgica mantendo assim as cirurgias parciais como uma boa opção para a abordagem^{2, 7-8, 15}.

Uma das primeiras dificuldades na busca dos dados, assim como em muitas instituições brasileiras, é a deficiência de anotações de prontuário apresentando falta de dados como exames de imagem ou punções, o que acarreta perda de uma percentagem de pacientes para o atual trabalho. Isso associado ao fato de o IAMSPE ser um serviço público para servidores abrangendo todo o estado, muitas vezes o paciente perde o convênio e conseqüentemente o seguimento com a equipe ou têm residência distante e acaba, nos casos de benignidade, por realizar o acompanhamento em sua cidade.

Independentemente dos fatos acima descritos, pode-se observar que as partes básicas como, epidemiologia, diagnóstico e tratamento, atualmente mantém uma homogeneidade no mundo tanto pelo maior contato entre as comunidades de cirurgiões como pelos amplos estudos na área de doenças da tireoide criando-se critérios sólidos para tal.

Com relação à indicação de lobectomia, tireoidectomia total ou tireoidectomia subtotal, ainda há alguma divergência entre as comunidades cirúrgicas variando de cirurgiões que optam por lobectomia mesmo em pacientes com nódulos contralaterais até equipes que defendem tireoidectomias totais mesmo em nódulos unilaterais.

Os dados obtidos mostram que a lobectomia pode ser uma boa opção de primeira abordagem para tratamento de nódulos benignos e unilaterais com baixa taxa de recidiva em até 20 anos, principalmente para serviços com alto índice de atendimento de pacientes acima dos 75 anos, como no caso desta instituição, diminuído o tempo e o risco cirúrgico sem trazer malefícios em longo prazo para o paciente¹⁵.

CONCLUSÃO

O intuito inicial deste artigo foi uma avaliação dos dados sem a intenção de definir critérios para fatores de risco, realizando apenas uma comparação aos dados já descritos na literatura.

Ao final deste estudo, observou-se que a epidemiologia da doença segue o mesmo padrão de todas as estatísticas atuais. Ao avaliar a taxa de recidiva nossa estatística demonstrou estar dentro da taxa apresentada pelos principais levantamentos aqui relatados.

No entanto, mais estudos prospectivos, com acompanhamento por longo prazo, necessitam ser realizados para assim estipular melhor as taxas de recidiva, tanto para pacientes jovens que são os mais suscetíveis a apresentarem recidiva com o tempo e, muitas vezes, em uma idade avançada e com uma maior probabilidade de possuírem comorbidades, o que aumenta assim o risco em uma nova abordagem.

Outra vantagem, ao se optar pela cirurgia parcial da tireoide, é a possibilidade de a recidiva ser acompanhada clinicamente por anos sem necessitar de abordagem cirúrgica.

No entanto, para a melhor indicação sempre se deve levar em consideração a capacidade e estrutura de cada serviço para o acompanhamento do paciente, a acessibilidade a reposição hormonal e as condições clínicas de cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. Sarkar S, Banerjee S, Sarkar R, Sikder B. A Review on the history of "Thyroid Sugery". *Indian J Surg.* 2016; 78(1):32-36.
2. Nagi M, Altaleb S, Alan I. Management of recurrent goiter; the challenges and achievements. *Int J Med Health Res.* 2016; 1(5):43-48.
3. Shah JP. Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology. Philadelphia: Elsevier; 2012.
4. Attallah W, Erel S, Canturk NZ, Gorgulu S, Erbil Y, Kulacogu H, et al. Is hemithyroidectomy a rational management for benign nodular goitre? A Multicentre Retrospective Single Group Study. *Neth J Med.* 2015; 73(1):17-22.
5. Brasil. Ministerio da Saúde. Portal da Saúde. Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. 2018 [citado 2020 Jul 15]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qiuf.def>.
6. Accetta P, Acceta I, Accetta AC, Araujo MS, Accetta R, Campos KB. Tireoidectomia total nas doenças benignas da tireóide. *Rev Col Bras Cirurg.* 2011; 34(4):223-226.
7. Bellantone R, Lombardi CP, Boscherini M, Raffaelli M, Tondolo V, Lesina PF, et al. Predictive factor for recurrence after thyroid lobectomy for unilateral non-toxic goiter in a endemic area: results of a multivariate analysis. *Surgery.* 2004; 136(6):1247-51.
8. Campbellani A, Di Vita M, Zanghi A, Lo Menzo E, Cavallaro A, Alfano G, Giuffrida D. The recurrent goiter: prevention and management. *Ann Ital Chir.* 2008; 79(4):247-53.
9. The British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. Fifth National Audit Report 2017. Oxfordshire, U.K: Dendrite Clinical Systems Ltd; 2017.
10. Delbridge L, Guinea AL, Reeve TS. Total thyroidectomy for bilateral benign multinodular goiter: effect of cangind practice. *Arch Surg.* 1999; 134(12):1389-93.
11. Alexander MR. Hypertension. *Drugs Dis* [serial on the Internet]. 2019 [cited 2020 Ago 15]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/241381-overview>.
12. Yoldas T, Makay O, Icoz G, Kose T, Gezer G, Kismali E, et al. Should subtotal thyroidectomy be abandoned in multinodular goiter patients from endemic regions requiring surgery? *Int Surg.* 2015; 100(1):9-14.
13. Ozbas S, Kocak S, Aydintug S, Cakmak A, Demirkiran M, Wishart G. Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goitre. *Endocrine J.* 2005; 52(2):199-205.
14. Chen AY, Bernet VJ, Carty SE, Davies TF, Ganly I, Inabnet WB, Shaha AR. American Thyroid Association statement on optimal surgical management of goiter. *Thyroid.* 2014; 24(2):181-189.
15. Rudolph N, Dominguez C, Beaulieu A, De Wailly P, Kraimps JL. The Morbidity of reoperative surgery for recurrent benign nodular goitre: impact of previous unilateral thyroid lobectomy versus subtotal thyroidectomy. *J Thyroid Res.* 2014; 2014:231857.

Adrielle Cardoso Bonfim¹, Elenice Andrade Milhomem¹, Daniel Rinaldi¹

Avaliação do perfil clínico epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de glomerulopatia em acompanhamento ambulatorial

Evaluation of the epidemiological clinical profile of patients diagnosed with glomerulopathy under outpatient follow-up

Artigo Original

RESUMO

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

Introdução: A doença glomerular é uma causa importante de morbimortalidade; no entanto, com exceção da nefropatia diabética, há uma escassez de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade em relação a essa afecção. **Objetivo:** Avaliar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de glomerulopatia do ambulatório de Nefrologia do Instituto de Assistência Médica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. **Métodos:** Estudo analítico, observacional e retrospectivo através da captação de dados dos prontuários de pacientes em seguimento no ambulatório de Nefrologia da instituição. **Resultados:** Foram selecionados 147 casos, com predominância do gênero feminino (64%). A faixa etária variou de 15 a 90 anos, com média de 52,5 anos. Em 115 pacientes (78%), realizou-se biópsia renal, sendo 88 (76,5%) conclusivas e definidoras do diagnóstico. Nos diagnósticos anatomopatológicos, o maior número foi de glomerulonefrite membranosa (21,5%), seguido de glomerulonefrite membranoproliferativa (18,1%). **Conclusão:** Este estudo demonstrou um perfil de predominância do gênero feminino, em uma população com média de idade superior à literatura. Foi prevalente o achado anatomopatológico de glomerulonefrite membranosa.

Descritores: Doença glomerular; Perfil de saúde; Biópsia renal; Glomerulonefrite; Membranoproliferativa

ABSTRACT

Introduction: Glomerular disease is an important cause of morbidity and mortality; However, with the exception of diabetic nephropathy (DN), there is a shortage of high quality randomized controlled trials in this condition. **Objective:** To evaluate the clinical and epidemiological profile of patients diagnosed with glomerulopathy at the Nephrology ambulatory of the Institute of Medical Assistance of the State Public Servant of Sao Paulo, SP. **Methods:** analytical, observational and retrospective study through data capture by medical records of patients followed at the Nephrology Ambulatory of the State Public Servant Hospital (HSPE). **Results:** A total of 147 cases were selected, with female predominance (64%). The age range ranged from 15 to 90 years, with an average of 52.5 years. In 115 patients (78%), renal biopsy was performed, 88 (76.5%) of which were conclusive and definitive of the diagnosis. In the pathological diagnoses, the largest number was membranous glomerulonephritis (21,5%), followed by membranoproliferative glomerulonephritis (18,1%). **Conclusion:** This study demonstrated a female predominance profile in a population with an average age higher than the literature, being the most prevalent nephrotic syndrome and the pathological finding of membranous glomerulonephritis.

Keywords: Glomerular disease; Health profile; Renal biopsy; Glomerulonephritis; Membranoproliferative

Data de submissão: 03/02/2020

Data de aceite: 05/08/2020

Correspondência:

Adrielle Cardoso Bonfim

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

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: dricagbi@hotmail.com

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

O impacto social da glomerulonefrite (GN) para o indivíduo e o sistema de saúde é subestimado, assim como os custos, devido à falta de registros nacionais ou internacionais da afecção ao qual tange os processos patológicos renais. Além disso, a coleta de fatores geográficos, socioeconômicos, ambientais e genéticos, que contribuem para a patogênese das doenças glomerulares, pode ajudar a especificar a causa mais comum de cada padrão da doença¹⁻².

Elas podem ser classificadas em primárias, quando envolvem somente o rim; e secundárias, quando o envolvimento renal faz parte de um distúrbio sistêmico, por exemplo, diabetes mellitus, hipertensão, doenças do tecido conjuntivo, vasculite, amiloidose, discrasias sanguíneas, infecções, drogas, etc¹.

Muitos casos de doença glomerular são “silenciosos” no início e são diagnosticados em exames urinários durante exame médico de rotina. A biópsia renal percutânea é a pedra angular na abordagem diagnóstica e fornece importantes medidas terapêuticas e informações prognósticas para a prática dos nefrologistas³⁻⁴.

Portanto, é essencial compreender quem está em risco de desenvolver doença glomerular para garantir que o atendimento seja ideal e que os recursos possam ser entregues àqueles que precisam⁵.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de glomerulopatia do ambulatório de Nefrologia do Instituto de Assistência Médica do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP.

Objetivos específicos

- Determinar a faixa etária e gênero prevalentes dos pacientes com glomerulopatias;
- Apontar os tipos de diagnóstico clínico dos pacientes com glomerulopatias;
- Identificar o percentual de pacientes que realizaram biópsia renal;
- Determinar o percentual de biópsias que foram conclusivas/ confirmatórias para o diagnóstico clínico;
- Analisar os diagnósticos anatomopatológicos encontrados nas biópsias renais

MÉTODOS

Tipo de estudo

Analítico, descritivo, retrospectivo.

População e local de estudo: pacientes com diagnóstico de glomerulopatia com seguimento no ambulatório de Nefrologia do HSPE.

Critérios de inclusão

Todos os pacientes em acompanhamento no ambulatório de nefrologia com diagnóstico clínico e/ou anatomopatológico de glomerulopatia.

Critérios de não inclusão

Pacientes com informações incompletas no prontuário

Período da pesquisa

01 a 20 de dezembro de 2019.

Coleta de dados/variáveis estudadas

A coleta de dados foi feita através da captação de dados de prontuários dos pacientes com diagnóstico de glomerulopatias que realizaram ou realizam seguimento ambulatorial. Dos prontuários foram extraídas as seguintes variáveis: idade e gênero do paciente, realização de biópsia renal; confirmação diagnóstica por biópsia renal, diagnóstico clínico e anatomopatológico das glomerulopatias.

RESULTADOS

No período de 01 a 30 de dezembro de 2019, foram revisados os prontuários dos pacientes com diagnóstico de glomerulopatia em seguimento no ambulatório de Nefrologia que correspondia ao grupo inicial de 158 pacientes. Após análise direcionada dos dados, foram

excluídos 11 prontuários devido a informações incompletas.

Dos 147 pacientes: 94 (64%) eram do sexo feminino e 53 (36%) do sexo masculino. A faixa etária variou de 15 a 90 anos de idade. A média de idade dos casos analisados foi de 52,5 anos.

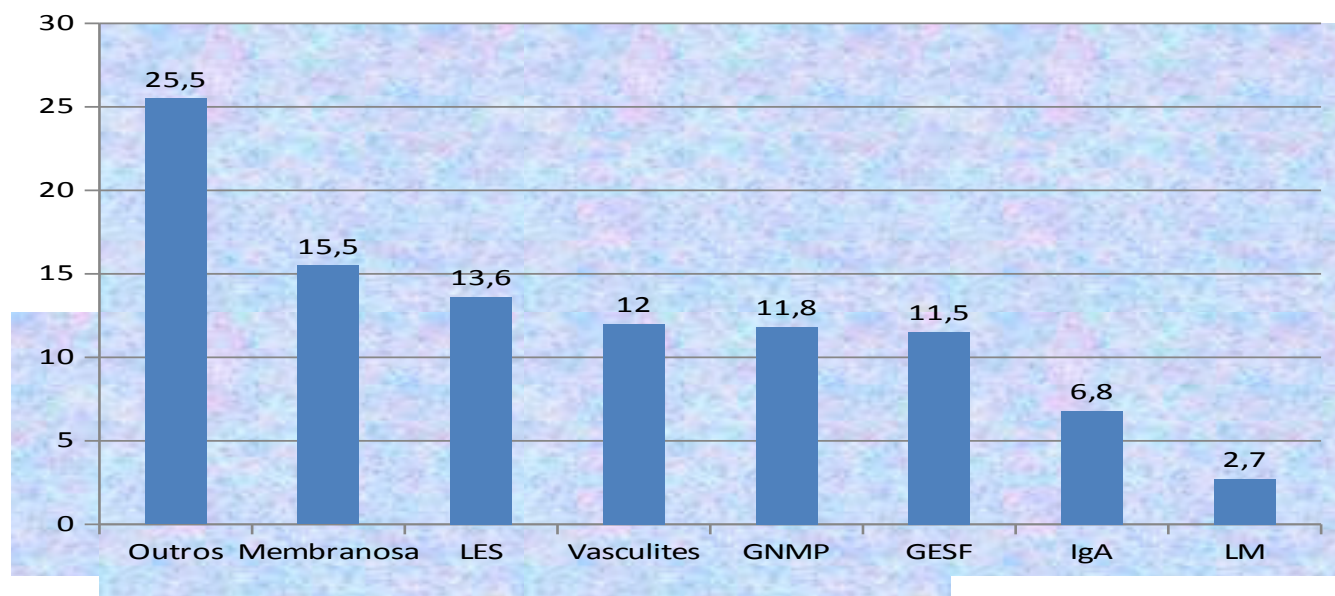


Gráfico 1: Subtipos de diagnósticos clínicos das glomerulopatias

No gráfico 1, observa-se a distribuição dos diagnósticos clínicos, sendo LES - Lúpus Eritematoso sistêmico, GNMP - Glomerulonefrite membranoproliferativa; GESF - Glomeruloesclerose segmentar e focal, baseados na prevalência de acordo com a história clínica, idade e apresentação de sintomas. É importante frisar que aqui não distingue quem foi biopsiado ou não; apenas diz respeito à hipótese diagnóstica norteadora do tratamento (seja ele confirmado ou não por exame anatomopatológico). A coluna "outros" inclui pacientes com síndrome nefrótica (21), proteinúria nefrótica (11) e síndrome nefrítica (3) de etiologias indeterminadas; nefropatia diabética (1), glomerulonefrite rapidamente progressiva de etiologia não definida (1), e glomerulopatia por depósitos amiloides (2).

A realização de biópsia renal na investigação diagnóstica ocorreu em 115 pacientes (78%). Foi a biópsia conclusiva e definidora do diagnóstico, em 88 pacientes (76,5%).

Do total de 88 pacientes submetidos à biópsia renal, foram identificados os seguintes diagnósticos anatomopatológicos: 19 com glomerulonefrite membranosa, 16 com glomerulonefrite membranoproliferativa, 14 com nefrite lúpica, 11 com glomeruloesclerose segmentar e focal, 8 com nefropatia por IgA, 7 com glomerulonefrite associada a vasculites não lúpicas, 6 com glomerulonefrite mesangiocapilar, 4 com doença por lesões mínimas, 2 com alterações secundárias a depósitos amiloides e 1 compatível com nefropatia diabética (Gráfico 3).

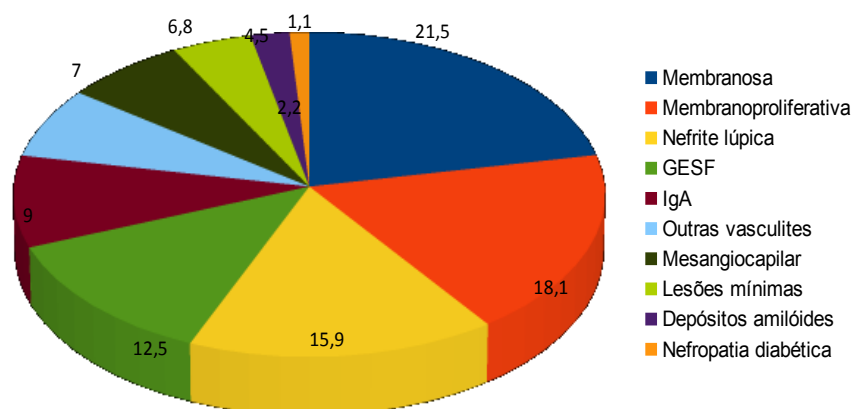


Gráfico 2: Diagnósticos anatomopatológicos das glomerulopatias (%)

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

As doenças glomerulares estão entre as principais causas de doença renal crônica em muitas partes do mundo. Estudos norte-americanos e brasileiros mostram que a doença glomerular é a terceira causa de doença renal crônica em estágio final, depois de diabetes e hipertensão arterial. Registros de glomerulopatias estão aumentando ao redor de todo mundo, incluindo no Brasil⁶.

No estudo atual, foram analisados 147 casos de glomerulopatias em seguimento ambulatorial, reportando assim o perfil clínico-epidemiológico das doenças glomerulares do ambulatório de Nefrologia do HSPE, um hospital terciário que presta serviço a todos servidores associados ao Instituto (IAMSPE-SP). A predominância observada do gênero feminino (64%) entre os casos levantados é similar aos dados de outros países, a exemplo de um estudo realizado na China, com 1002 casos⁷.

Com relação ao perfil de faixa etária, comparado com outros estudos brasileiros e também com números de outros países que mostram uma média de idade ao redor de 30-37 anos, no HSPE, foi evidenciada uma média de idade mais elevada de 52,5 anos, justificada pelo

perfil epidemiológico de pacientes atendidos neste serviço que é referência para servidores públicos estadual, muitos dos quais em idade avançada. Similar à população do ambulatório do HSPE, Woo *et al.* também encontraram pacientes em uma faixa etária dos 15 aos 85 anos, em Singapura⁶⁻⁸.

Estudo retrospectivo observacional realizado na China⁹, entre 2006-2014, mostrou que as doenças glomerulares (95,8%) foram a causa mais comum de doença renal nos pacientes idosos submetidos a biópsia renal. Apesar de o dado anterior refletir um perfil de apresentação clínica com indicação de biópsia renal (proteínúria e/ou hematúria e/ou alteração de função renal sem etiologia aparente), o mesmo corrobora com a análise em discussão, reforçando a necessidade da investigação de doenças glomerulares em pacientes idosos com doença renal.

O número de casos com realização de biópsia renal, correspondente a 115 pacientes (78%), tem relação direta com as manifestações clínico-laboratoriais apresentadas. Mas, ao computar o número de biópsias que foram conclusivas do diagnóstico (76,5%), podem-se associar outros fatores observados no serviço,

assim é o fato de tratar-se de um procedimento executor dependente, além da indisponibilidade do recurso de microscopia eletrônica. Há ainda, a questão da predominância da população idosa no público atendido, que de acordo com um estudo em Istambul (2019), existe uma tendência de não priorização de medidas intervencionistas diagnósticas e terapêuticas devido à baixa prevalência e ao prognóstico pobre de glomerulonefrites nesta população¹⁰.

Na análise dos tipos histológicos encontrados nas biópsias, neste estudo, a GM foi prevalente, 15,5% dos casos das glomerulopatias primárias; e a nefrite lúpica foi a causa secundária mais comum (13,6%). Su et al., com um estudo de 2725 pacientes biopsiados, também encontraram a GM como prevalente seguida de nefropatia por IgA; e das causas secundárias, LES foi a mais frequente⁴.

No entanto, a pesquisa de 2018 realizado nos países árabes, a GESF foi a doença glomerular primária prevalente (20 a 25% dos casos), e o LES como principal causa secundária (58%). Em estudo de 2018, Chowdry et al, encontram a nefropatia por IgA como a mais comum das causas primárias (42%) e, mais uma vez, o LES como a principal causa secundária. Outro estudo, nos Estados Unidos, que avaliou retrospectivamente, biópsias de 21.374 pacientes, no período de 1986 a 2015, notou-se um declínio na frequência de GESF com uma prevalência estável da nefropatia por IgA ao longo desses anos^{1-2, 11}.

Um dado interessante neste estudo é a baixa prevalência da nefropatia diabética. Isso pode ser justificado por 2 motivos: 1- o ambulatório referido é parte de instituição terciária (HSPE) e que presta serviço a todos os servidores associados, para onde são encaminhados principalmente casos primários ou secundários que necessitem de um

acompanhamento especializado; 2- paciente com diabetes, usualmente, não são biopsiados².

Após revisão da literatura internacional, percebe-se que há divergências importantes na epidemiologia das glomerulopatias, que variam de acordo com cada país, e suas diversas regiões. Essas diferenças se justificam pela mudança de área geográfica, raça, idade, padrões histopatológicos diferentes, fatores ambientais, exposições a diversas infecções, assim como, diferenças nos cuidados à saúde e acesso ao atendimento médico por parte da população¹.

Ao se analisar os perfis dos pacientes com diagnóstico de glomerulopatias em seguimento atual, foi possível determinar características semelhantes das vistas na literatura nacional e internacional, como a predominância do gênero feminino, e também diferenças, a exemplo da maior média de faixa etária. Portanto, é de fundamental importância, a realização de estudos sobre glomerulopatias, a fim de enriquecer os dados de características dos perfis em diferentes e populações, implicando em melhor abordagem diagnóstica e terapêutica de uma patologia correspondente à terceira causa de doença renal crônica.

REFERÊNCIAS

1. Chowdry AM, Bhat MA, Najar MS, Sharma A, Azad H, Mir I. Pattern of Glomerulonephritis in the Kashmir Valley. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018; 29(5):1192-98.
2. Alwahaibi NY, Issaei HK, Dhahli BS. Spectrum of glomerular diseases in Arab countries: a systematic review. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018; 29(6):1256-66.
3. Simon P, Ramée MP, Autuly V, Laruelle E, Charasse C, Cam G, Ang KS. Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int.* 1994; 46(4):1192-98.

4. Su S, Yu J, Wang Y, Wang Y, Li J, Xu Z. Clinicopathologic correlations of renal biopsy findings from northeast China: a 10-year retrospective study. *Medicine*. 2019; 98(23):e15880.
5. Canney M, Induruwage D, McCandless LC, Reich HN, Barbour SJ. Disease-specific incident glomerulonephritis displays geographic clustering in under-serviced rural areas of British Columbia, Canada. *Kidney Int*. 2019; 96(2):421-28.
6. Queiroz AL, Barreto DM, Silva Junior GB, Tavares Neto JE, Costa FI, Patrocínio RM, et al. Perfil, características clínicas e resposta a corticoides das doenças glomerulares em uma população brasileira. Um estudo transversal analítico. *São Paulo Med J*. 2015; 133(1):43-50.
7. Modugumudi AS, Venkata PB, Bottla SK, Kotu R, Nandyala R, Patnayak R, et al. A study of primary glomerular diseases in adults; clinical, histopathological and immunofluorescence correlations. *J Nephropharmacol*. 2016; 5(2):91-97.
8. Woo KT, Chan CM, Lim C, Choo J, Chin YM, Teng EW, et al. A global Evolutionary trend of the frequency of primary glomerulonephritis over the past four decades. *Kidney Dis*. 2019; 5(4):247-58.
9. Chen Y, Li P, Cui C, Yuan A, Zhang K, Yu C. Biopsy-proven kidney diseases in the elderly: clinical characteristics, renal histopathological spectrum and prognostic factors. *J Int Med Res*. 2016; 44(5):1092-102.
10. Tugcu M, Kasapoglu U, Sahin G, Apaydin S, Gumrükçü G. Evaluation of kidney biopsies in elderly patients. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51(5): 869-74.
11. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, Falk RJ, Singh HK, Nickleleit V, Jennette JC. Temporal and Demographic trends in Glomerular disease epidemiology in the Southeastern United States, 1986-2015. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(4): 614-23.

Gisele Lima de Souza¹, Ianna Lima Simão¹, Martina Maria Lima Sá¹, Daniel Rinaldi¹

Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de litíase renal

Epidemiological profile of patients with renal lithiasis

Artigo Original

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

RESUMO

Introdução: A litíase renal é verificada em aproximadamente 10% da população mundial, o que a torna um problema de saúde pública, que ocupa o terceiro lugar das afecções do trato geniturinário. Antecede às infecções do trato urinário e às patologias prostáticas. **Objetivo:** Traçar o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de litíase renal em seguimento no ambulatório de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. **Métodos:** Observacional, descritivo e transversal, com análise de dados de prontuários dos pacientes, no período de 2017 a 2019. **Resultados:** Foram avaliados 51 pacientes, com prevalência do sexo feminino (54,9%). A média de idade dos pacientes foi de 52 anos. Entre os pacientes com exame de imagem e presença de cálculo, predominou o sexo feminino (53,4%). Em relação à adesão a investigação metabólica, esta foi maior no gênero masculino (53,8%). Nos pacientes que apresentavam estudo metabólico, houve preponderância de hipercalciúria e hipernatriúria (31,2%), seguido de hipocitraturia (25%). **Conclusão:** Em suma, anefrolitíase é uma patologia cada vez mais comum, sendo necessária a correta investigação para promover um tratamento eficaz, com o objetivo de evitar novas recorrências ou complicações relacionadas à uropatia obstrutiva.

Descritores: Cálculos renais; Nefrolitíase

ABSTRACT

Introduction: The renal lithiasis is found in approximately 10% of the world's population, making it a public-health's problem, which it ranks on third place in the genitourinary tract disorders. It precedes urinary tract infections and prostatic disorders. **Objective:** Trace the epidemiological profile of patients with renal lithiasis at the Nephrology sector of Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brazil. **Methods:** Observational, descriptive and cross-sectional method, with analysis of patients' medical records data from 2017 to 2019. **Results:** At the end, 51 patients were evaluated, with female prevalence (54.9%). The average age of the patients was 52 years. Among the patients with imaging exam and presence of calculus, females predominated (53.4%). Regarding adherence to metabolic investigation, it was higher in males (53.8%). In patients with a metabolic study, there was a preponderance of hypercalciuria and hypernatremia (31.2%), followed by hypocitraturia (25%). **Conclusion:** In short, nephrolithiasis is an increasingly common condition, and proper research is needed to promote effective treatment to prevent further recurrences or complications related to obstructive uropathy.

Keywords: Kidney calculi; Nephrolithiasis

Data de submissão: 05/01/2020

Data de aceite: 06/08/2020

Correspondência:

Martina Maria Lima Sá

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

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: martinasm89@gmail.com

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

A litíase renal ocorre em aproximadamente 10% da população mundial, e é considerada um problema de saúde pública. Em termos de incidência, ocupa o terceiro lugar das afecções do trato geniturinário antecedendo as infecções do trato urinário e as patologias prostáticas¹.

Entre os fatores de risco para o seu desenvolvimento estão: hábitos alimentares (mais comum em populações com maior ingestão de carne em comparação à vegana/vegetariana e de alimentos com alto teor de açúcar e gordura); fatores climáticos (regiões com maior exposição ao Sol, como o Oriente Médio, onde há produção de vitamina D, transformada em metabólito ativo pelo rim, aumentando a absorção de cálcio e, também, maior perda de líquido pela transpiração favorecendo a desidratação).

Outro estudo em relação à dieta mostra a associação de nefrolitíase com dieta rica em cloreto de sódio, proteína animal, bebidas açucaradas e frutose. Há a prevalência no sexo masculino (10 a 12%), sendo quatro vezes maior em caucasianos²⁻³.

Existem algumas teorias sobre a patogênese da litíase renal, mas, de uma forma simplificada, constitui um desequilíbrio entre a solubilidade e precipitação de sais na urina, que levou a uma supersaturação (fatores de cristalização *versus* inibidores da litogênese). Dentre os fatores de cristalização estão o baixo volume urinário, aumento da excreção de ácido úrico, o cálcio, o oxalato, o fosfato, além de infecções do trato urinário e estase urinária; já entre os fatores que inibem a cristalização estão, citrato, magnésio, proteína de Tamm-Horsfall, dentre outros.

Assim, o tipo de cálculo renal mais comum é o de sais de cálcio (de 70 a 80%). Além de fatores metabólicos, existem também medicações que podem favorecer a litogênese como por exemplo indinavir, alopurinol, amoxicilina/ampicilina⁴.

O quadro clínico pode variar de assintomático (diagnóstico acidental por exames de imagem) a episódios de cólica renal (dor lombar intensa, aparecimento súbito, sem posição antálgica, irradiada para trajeto ureteral, bexiga e/ou genitália); além de sintomas urinários como disúria, hematúria macroscópica, associada a náuseas e vômitos¹.

O estudo metabólico contendo duas amostras em tempos diferentes, composto de urina de 24 horas com dosagens de cálcio, sódio, ácido úrico, citrato, oxalato e creatinina, em busca

da origem do cálculo renal, está bem indicado em nefrolitíases recorrentes, em pacientes com rim único e em crianças com episódios de cálculo único.

Além do estudo metabólico urinário, devem ser incluídos exames de imagem e séricos para melhor investigação, incluindo hormônio da paratireóide (PTH), cálcio total ou iônico, ácido úrico, fósforo, creatinina. Para complementação da investigação, quando possível, deve-se levar o cálculo para a análise de sua composição, por meio de difração de raios X ou espectrofotometria infravermelha¹.

A nefrolitíase é uma patologia benigna, porém tem sido demonstrado risco aumentado para desenvolvimento de doença renal crônica (DRC). Além do que, pode haver associação entre litíase e outras doenças que também podem causar DRC, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM) e obesidade.

Destaca-se, também, que a uropatia obstrutiva, as infecções urinárias de repetição e as intervenções cirúrgicas recorrentes (o que pode incluir, em alguns casos selecionados, até necessidade de nefrectomia) podem contribuir para o declínio da função renal¹.

OBJETIVOS

Conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de litíase renal em seguimento no ambulatório de nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, bem como avaliar a prevalência dos tipos de cálculos através de estudos metabólicos, da presença de litíase renal em exames de imagem, a predominância de sexo e idade e do tipo de tratamento clínico.

MÉTODOS

A pesquisa foi realizada segundo os preceitos das Normas de Pesquisa envolvendo seres humano (Resolução nº 466/2012 da CONEP/MS), após a aprovação do Comitê de Ética do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP.

Esta pesquisa, caracterizada por ser observacional, descritiva e transversal, objetivou conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes acompanhados por litíase renal no ambulatório de nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual.

Foi realizado com análise de dados dos prontuários dos pacientes, no período de 2017 a 2019, totalizando 51 pacientes. Foram incluídos indivíduos adultos (idade acima de 18 anos), de ambos os sexos. Os critérios de não inclusão foram: ausência das variáveis a serem coletadas no prontuário e ausência de seguimento dos pacientes.

Foram analisadas variáveis como estudo metabólico, exame de imagem, sexo, idade e tipo de tratamento clínico para o cálculo.

Análise estatística

O nível de significância estatística adotado foi $\alpha=5\%$ ($p<0,05$). A análise de associação foi feita através do teste Qui-Quadrado ao nível de 95% de confiança. A regressão de Poisson foi utilizada para avaliar a razão de prevalência. Os dados foram tabulados e organizados no Microsoft Office Excel e as análises realizadas no IBM SPSS 22 for Windows.

RESULTADOS

A tabela 1 é composta por variáveis mostrando que houve predominância do sexo feminino (54,9%) e que a média das idades foi de 52 anos. Entre 51 pacientes, 42 apresentavam exame de imagem, com presença de cálculo em 28,6%; e 26 deles realizaram estudos metabólicos, que mostraram alteração em 61,5%. Em relação à variável tratamento clínico, 53% da amostra estavam em uso de medicações específicas.

Tabela 1: Características da população em estudo

| Variáveis | | |
|---|------|------|
| Sexo | n=51 | % |
| Feminino | 28 | 54,9 |
| Masculino | 23 | 45,1 |
| Idade | n=51 | % |
| Até 52 anos | 22 | 43,1 |
| Acima de 52 anos | 29 | 56,9 |
| Exame de imagem | n=42 | % |
| Presença de cálculo renal | 12 | 28,6 |
| Ausência de cálculo renal | 30 | 71,4 |
| Estudo metabólico | n=26 | % |
| Sem distúrbio | 10 | 38,5 |
| Com distúrbio | 16 | 61,5 |
| Tipo de tratamento clínico para cálculo | n=51 | % |
| Sem tratamento específico | 24 | 47 |
| Com tratamento específico | 27 | 53 |

A tabela 2 demonstra a presença ou a ausência de cálculo em relação algumas variáveis. Houve predomínio de cálculo renal no sexo feminino (53,4%) e, também, nos pacientes com idade acima de 52 anos (66,6%). Dos 42 pacientes com exame de imagem, 30 continham cálculo e 19 deles estavam em uso de tratamento específico (63,4%).

A discrepância da amostra em relação à variável “Estudo metabólico” ocorreu em virtude de 16 pacientes não terem realizado o referido estudo, sendo que dentre estes, 11 apresentavam imagem com cálculo e 5 sem cálculo.

Tabela 2: Análise de associação entre as variáveis e a presença de cálculo nos exames de imagem

| Variáveis | Exame de Imagem (n=42) | | p-valor* |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| | Presença de Cálculo (n=30) | Ausência de Cálculo (n=12) | |
| Sexo (n=42) | n(%) | n(%) | |
| Feminino | (16/30) 53,4 | (6/12) 50 | 0,0893 |
| Masculino | (14/30) 46,6 | (6/12) 50 | |
| Idade (n=42) | n(%) | n(%) | |
| Até 52 anos | (10/30) 33,4 | (6/12) 50 | 0,513 |
| Acima de 52 anos | (20/30) 66,6 | (6/12) 50 | |
| Estudo metabólico (n=26) | n(%) | n(%) | |
| Sem distúrbio | (9/30) 30 | (2/12) 16,6 | 0,679 |
| Com distúrbio | (10/30) 33,4 | (5/12) 41,7 | |
| Tipo de tratamento clínico (n=42) | n(%) | n(%) | |
| Sem tratamento específico | (11/30) 36,6 | (8/12) 66,6 | 0,115 |
| Com tratamento específico | (19/30) 63,4 | (4/12) 33,4 | |

Da amostra de 51 pacientes, 26 aderiram à investigação metabólica, com predominância do sexo masculino (53,8%). (Tabela 3)

Tabela 3: Aderência a investigação metabólica por gênero dos entrevistados

| Variáveis | Aderência a investigação metabólica (n=51) | |
|-----------|--|---------------------|
| | Aderiram (n=26) | Não aderiram (n=25) |
| Sexo | n(%) | n(%) |
| Feminino | (12/26) 46,2 | (16/25) 64 |
| Masculino | (14/26) 53,8 | (9/25) 36 |

Em relação aos tipos de distúrbio metabólico, houve predominância de hipercalcúria e hipernatriúria, ambas com 31,2%. (Tabela 4)

Tabela 4: Tipo de distúrbio metabólico detectado

| Tipo de distúrbio | n=16 | % |
|------------------------------|------|------|
| Hipercalcúria | 5 | 31,2 |
| Hipernatriúria | 5 | 31,2 |
| Hiperuricosúria | 0 | 0 |
| Hipocitraturia | 4 | 25 |
| Hipocitraturia/hipercalcúria | 1 | 6,3 |
| Hipercalcúria/Hipernatriúria | 1 | 6,3 |

DISCUSSÃO

A litíase renal é historicamente prevalente em homens do que em mulheres. Segundo Rodrigues Filho et al., o sexo masculino estaria mais suscetível na proporção de 3:1 em relação às mulheres⁵⁻⁶.

De acordo com Silva e Maciel⁵, dentre os aspectos importantes para justificar tais resultados, destaca-se que a osmolaridade urinária no homem é maior do que na mulher. Além disso, foi constatado que a resposta antidiurética à vasopressina é diferente entre os sexos, sendo maior nos homens, o que pode influenciar na concentração urinária e, portanto, apresentar maior probabilidade de formação de cálculo urinário.

No presente estudo, houve predominância de acometimento no sexo feminino, em relação ao sexo masculino. Resultado este também encontrado por Santos et al.⁷, que pode sugerir maior adesão das mulheres à investigação metabólica. Porém, neste trabalho, observou-se

maior aderência do sexo masculino à realização de estudo metabólico.

Diante dos dados, constatou-se que a média da idade dos pacientes em acompanhamento foi de 52 anos, compatível com os achados de Santos et al, evidenciando pico de incidência de nefrolitíase entre 40 a 60 anos. Silva e Maciel identificaram que 45,1% dos pacientes analisados apresentavam idade entre 30 e 49 anos^{5,7}.

O paciente que apresenta um episódio de nefrolitíase deve ser avaliado quanto aos fatores de risco para formação de novos cálculos renais. Entre eles estão a história familiar positiva, o início precoce de episódios de nefrolitíase (infância), o rim único, além de comorbidades relacionadas à litogênese, como nefrocalcinose, hiperparatireoidismo primário, alterações gastrointestinais ligadas à má absorção, como após cirurgia bariátrica, doença de Chron, e outras.

Após o primeiro episódio, é provável que haja recorrência em até 50% dos indivíduos em 10 anos⁸.

No estudo epidemiológico não foram incluídas as doenças associadas à formação de cálculos. Quanto aos fatores de risco, não foi possível coletar em prontuário informações como história familiar positiva e início precoce de sintomas por escassez de dados relatados.

O estudo metabólico é recomendado para todos os pacientes considerados de alto risco (conforme citado acima), após episódio de nefrolitíase, sendo composto de coleta de urina de 24 horas com dosagens de cálcio, oxalato, ácido úrico, sódio, creatinina e citrato.

Caso haja eliminação espontânea do cálculo, é orientado para que seja levado ao laboratório com objetivo de sua composição e, se houver episódios recorrentes com novas eliminações, uma nova avaliação do cálculo está indicada⁸.

Foi avaliada em prontuários a coleta de estudo metabólica dos pacientes e os valores de corte para as variáveis utilizadas foram: cálcio >250 mg para mulheres e >300 mg para homens por método colorimétrico, oxalato >44 mg por método de cromatografia líquida de alta eficiência, ácido úrico >750 mg para mulheres e >850 mg para homens por método enzimático

colorimétrico, creatinina >1 g por método colorimétrico, citrato>320 mg. Em relação aos valores de sódio urinário, não se encontrou na literatura referência para natriúria. Portanto, utilizou-se o valor de corte do *kit* hospitalar do serviço: sódio >220 meq por método íon eletrodo seletivo^{7,9}.

Após análise de resultados, observou-se que, dos 26 pacientes com estudo metabólico, 61,5% apresentaram alterações. Houve predomínio, igualmente, de hipercalcúria e hipernatriúria (31,2%), seguidos de hipocitratúria (25%), hipercalcúria/hipernatriúria (6,3%) e hipercalcúria/hipocitratúria (6,3%), como mostra a tabela 5. Ao comparar com a literatura, os tipos de cálculos mais frequentes, em torno de 80 a 85%, também são derivados dos sais de cálcio¹⁰.

Observou-se que 49% da amostra não aderiu ao estudo metabólico. Um estudo canadense a respeito da adesão ao estudo metabólico de pacientes com litíase renal mostrou que em uma amostra de 421 pacientes com indicação de realização de estudo metabólico, apenas 41,5% o fizeram. Dentre os motivos para não adesão está à falta de explicação por parte do profissional de saúde sobre a importância do exame e consequentemente, um baixo entendimento do paciente em relação à doença. Foi notado também que uma parte da etiologia da nefrolitíase não foi explicada; o que mostra a necessidade de adequada investigação etiológica e melhora da relação médico-paciente¹¹.

Quando diagnosticado o distúrbio metabólico, está indicado o tratamento conforme alteração ou análise bioquímica do cálculo. Como não se apresentou análise bioquímica do cálculo, verificou-se que os pacientes são tratados de acordo com a alteração metabólica encontrada no exame de urina de 24 horas.

Os pacientes do presente estudo com alterações de hiper-excreção de cálcio foram tratados com hidroclorotiazida ou indapamida ou combinados de hidroclorotiazida com cloridrato de amilorida. A literatura mostra que diuréticos da classe dos tiazídicos apresentam um bom controle da hipercalcúria, agindo no túbulo contorcido distal, promovendo a depleção de sódio (mecanismo de inibição do canal Na-Cl), e, consequentemente, a reabsorção de cálcio devido

ao aumento do trocador sódio-cálcio. Estudos randomizados de 3 anos de acompanhamento mostram diminuição da calciúria com tal medicação, podendo reduzir em até 57% a probabilidade de recorrência⁸.

As doses de hidroclorotiazida (25 mg por via oral, duas vezes ao dia; 50 mg por via oral, uma vez ao dia), clortalidona (25 mg por via oral, uma vez ao dia) ou indapamida (2,5 mg por via oral, uma vez ao dia) associadas à prescrição dietética, com restrição da ingestão de sódio, são medidas orientadas pelo *guideline* americano para hipercalcúria.

Em relação ao distúrbio do citrato, além de hipocitratúria, citrato normal com *pH* urinário baixo também deve ter reposição com citrato. O mesmo estudo orienta tratamento de hiperuricosúria (>800mg/dia) com alopurinol, para prevenção de cálculos de oxalato de cálcio com normocalciúria; já a hiperuricemia não é considerada critério para tratamento com alopurinol⁹.

As demais alterações metabólicas foram tratadas especificamente. Nos casos de hipocitratúria, a medicação de escolha foi citrato de potássio, que aumenta a excreção urinária de citrato, com intuito de inibir a agregação dos sais de cálcio. Quanto ao aumento de excreção de sódio, a orientação é a limitação na ingestão de cloreto de sódio em <100 meq (2,3 g/dia)⁹.

Em relação ao seguimento dos pacientes com nefrolitíase, é recomendado um mínimo de 20 dias entre a eliminação ou retirada de cálculos para a coleta de urina de 24 horas. O acompanhamento com urinas seriadas de 24 horas deve ser realizado após 8-12 semanas do início do tratamento⁸.

É provável que sejam necessárias avaliações metabólicas anuais, ou com maior frequência, conforme a necessidade individual de cada paciente, para melhor adesão ao tratamento, menor recorrência e aumento da probabilidade de detecção de alterações metabólicas¹¹.

CONCLUSÃO

Neste estudo, houve predominância do sexo feminino (54,9%) dentre os pacientes acompanhados.

Conforme observado, 26 pacientes realizaram o estudo metabólico, com maior aderência do gênero masculino (53,8%). Do total da amostra, 49% não aderiram ao estudo metabólico, uma taxa elevada, que precisa ser mudada. Entre os pacientes com exame de imagem e presença de cálculo, houve predomínio no sexo feminino (53,4%), e também, nos pacientes com idade acima de 52 anos (66,6%). Dos 42 pacientes com exame de imagem, 30 mostravam cálculo e 19 deles estavam em uso de tratamento específico (63,4%).

De acordo com os resultados, é fundamental a conscientização dos pacientes acerca da importância de realização do estudo metabólico. Isto porque, é necessária a correta investigação para o direcionamento do tratamento, com o objetivo de evitar novas recorrências ou complicações relacionadas à uropatia obstrutiva.

Salienta-se, ainda, a necessidade do preenchimento completo dos prontuários, com as informações necessárias para o acompanhamento dos pacientes com litíase renal.

REFERÊNCIAS

1. Heilberg IP, et al. Litíase renal. In: Moura LR. Tratado de Nefrologia. São Paulo: Atheneu; 2018. p.851-862.
2. Fakhoury MQ, Gordon B, Shorter B, Renson A, Borofsky MS, Cohn MR, et al. Perceptions of dietary factors promoting and preventing nephrolithiasis: a cross-sectional survey. *World J Urol.* 2019; 37(8):1723-31.
3. Wróbel G, Kuder T. The role of selected environmental factors and the type of work performed on the development of urolithiasis: a review paper. *Int J Occup Med Environ Health.* 2019; 32(6):761-75.
4. Zatz R, (Ed.). Bases fisiológicas da nefrologia. São Paulo: Atheneu; 2012.
5. Silva GR; Maciel LC. Epidemiologia dos atendimentos por urolitíase no Vale do Paraíba. *Rev Col Bras Cir.* 2016; 43(6):410-415.
6. Rodrigues Filho AS, Menezes Filho JR, Nascimento GA. Perfil Epidemiológico e métodos diagnósticos de pacientes com nefrolitíase, atendidos no Serviço de Urologia da Fundação Hospital Adriano Jorge nos anos de 2010 a 2012, na cidade de Manaus-Amazonas. *Rev Ciênc Saúde Amazônia.* 2018; 1:39-48.
7. Santos FM, Peres AK, Mandotti MR, Peres LA. Investigação metabólica em pacientes com nefrolitíase. *Einstein.* 2017; 15(4):452-6.
8. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarika K, Seitz C, Petrik A, Türk C. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol.* 2015; 67(4):750-63.
9. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol.* 2014; 192(2):316-24.
10. Guerra A, Allegri F, Pinelli S, Aloe R, Meschi T. Idiopathic calcium nephrolithiasis with pure calcium oxalate composition: clinical correlates of the calcium oxalate dihydrate/ monohydrate (COD/COM) stone ratio. *Urolithiasis.* 2020; 48(3):271-79.
11. Harmouch SS, Abou-Haidar H, ElHawary H, Grgic T, Lantz AG, Lee JY, et al. Metabolic evaluation guidelines in patients with nephrolithiasis: are they being followed? Results of a national, multi-institutional quality assessment study. *Can Urol Assoc J.* 2018; 12(10):313-18

Letícia Moreira Fontes¹, Warley Pereira da Costa¹, An Wan Ching¹

Perfil epidemiológico das neoplasias de pele melanoma e não melanoma no serviço de Cirurgia Plástica e Queimados do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo em 2019

Epidemiologic profile of melanoma and non-melanoma skin cancers in the Plastic Surgery and Burns department of Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo in 2019

Artigo Original

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

RESUMO

Introdução: O câncer de pele apresenta alta incidência no Brasil. O tipo não melanoma é o mais comum em ambos os sexos. Sua etiologia é multifatorial. A exposição solar excessiva e prolongada é o principal fator de risco. **Objetivo:** Traçar o perfil epidemiológico de pacientes com câncer de pele não melanoma e melanoma atendidos no serviço de Cirurgia Plástica e Queimados do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP. No período de Janeiro a Agosto de 2019. **Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, transversal, realizado mediante consulta de prontuário. **Resultados:** A amostra constituiu-se de 328 pacientes. A média de idade foi 65,8 anos e a maioria dos pacientes era do sexo feminino (175; 53,3%). Houve um total de 406 ressecções no período estudado: 164 (40,4%) lesões benignas e 242 (59,6%) lesões malignas. Das malignas, a maioria foi de carcinomas basocelulares (200; 82,6%). A ocorrência de lesões foi majoritariamente em cabeça e pescoço (378; 93,1%). A análise mostrou que apenas 2% (5 casos) foram ressecados com margens comprometidas. **Conclusão:** O perfil epidemiológico encontrado assemelhou-se ao descrito em outros estudos da literatura. A pequena porção de ressecção com margens comprometidas observada no estudo sinaliza a eficácia terapêutica da excisão cirúrgica simples.

Descritores: Neoplasias cutâneas; Carcinoma basocelular; Carcinoma de células escamosas; Melanoma; Epidemiologia

ABSTRACT

Introduction: Skin cancer has high incidence in Brazil, being non-melanoma type the most common in both sexes. Its etiology is multifactorial, with excessive and prolonged sun exposure the main risk factor. **Objective:** To describe the epidemiological profile of patients with non-melanoma and melanoma skin cancer treated at the Plastic and Burns Surgery service of the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, from January to August 2019. **Method:** A descriptive, retrospective, cross-sectional study upon consultation of medical records. **Results:** The sample consisted of 328 patients. The mean age was 65.8 years and most patients were female (175; 53.3%). There were a total of 406 resections during the study period, being 164 (40.4%) benign lesions and 242 (59.6%) malignant lesions. Of the malignant ones, most were basal cell carcinomas (200; 82.6%). The occurrence of lesions was mostly in the head and neck (378; 93.1%). Analysis showed that only 2% (5 cases) were resected with compromised margins. **Conclusion:** The epidemiological profile was similar to that described in other studies. The small incidence of compromised margins observed in this study shows the efficacy of simple surgical excision.

Keywords: Skin neoplasms; Carcinoma basal cell; Carcinoma squamous cell; Melanoma; Epidemiology

Data de submissão: 03/01/2020

Data de aceite: 18/08/2020

Correspondência:

Letícia Moreira Fontes

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: leticia.moreiraf@gmail.com

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 câncer de pele é o tipo de neoplasia mais frequente no mundo e de incidência crescente com o passar dos anos. No Brasil, representou cerca de 30% de todas as neoplasias malignas diagnosticadas em 2018¹. No estado de São Paulo, foram estimados 3,30 e 4,57 casos de câncer de pele melanoma para cada 100 mil habitantes, em homens e mulheres, respectivamente, no ano de 2018². O espectro de apresentação desses tumores engloba desde lesões indolentes até tipos extremamente agressivos, ambos com impacto significativo na morbimortalidade da população.

Com o aumento da expectativa de vida da população, o avanço nos métodos de diagnóstico e tratamento dessas neoplasias torna-se um tópico de importância crescente. Comorbidades significativas e expectativa de vida limitada são fatores que devem ser levados em conta para escolha de tratamentos com menor perspectiva de cura a longo prazo, porém mais apropriados em relação à qualidade de vida. Ao considerar que essas neoplasias incidem cada vez mais com o avançar da idade, é imprescindível o desenvolvimento de modalidades de tratamento que proporcionem taxas de cura ótimas associadas à manutenção da qualidade de vida.

OBJETIVO

Traçar o perfil epidemiológico de pacientes com câncer de pele não melanoma e melanoma atendidos no serviço de Cirurgia Plástica e Queimados do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil., com destaque para o uso da dermatoscopia pré-operatória e avaliação das margens cirúrgicas pós-operatórias.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, de delineamento transversal, decorrente de casos de neoplasias de pele atendidas no hospital citado, no período compreendido entre 01 de janeiro e 31 de agosto de 2019. O protocolo da pesquisa, previamente elaborado, foi preenchido a partir dos registros em prontuário eletrônico de casos de lesões de pele tratadas no ambulatório. Não se incluiu os casos em que não havia resultado disponível de análise anatomopatológica. Foram anotados os casos em que havia registrado no prontuário o uso da dermatoscopia para delimitação de margens no pré-operatório. O banco de dados foi construído em planilha na plataforma *Google Sheets*. As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram descritas como frequências simples e percentagem.

RESULTADOS

A amostra consistiu de 328 pacientes e submetidos à exérese de lesões de pele no período compreendido entre 01 de Janeiro a 31 de Agosto de 2019. A média de idade foi de 65,8 ($\pm 15,19$) anos, eram do sexo feminino 175 (53,3%) e 153 (46,7%) do sexo masculino.

Alguns foram submetidos à exérese de múltiplas lesões em um mesmo tempo cirúrgico, ou foram abordados mais de uma vez dentro do período estudado. De um total de 406 ressecções, houve diagnóstico histológico de 164 (40,4%) lesões benignas e 242 (59,6%) lesões malignas. Das malignas, 200 (82,6%) eram carcinomas basocelulares, 38 (15,7%) carcinomas espinocelulares, 3 (1,2%) melanomas e 1 (0,5%) metástase de tumor primário originário do trato gastrointestinal (Figura 1).

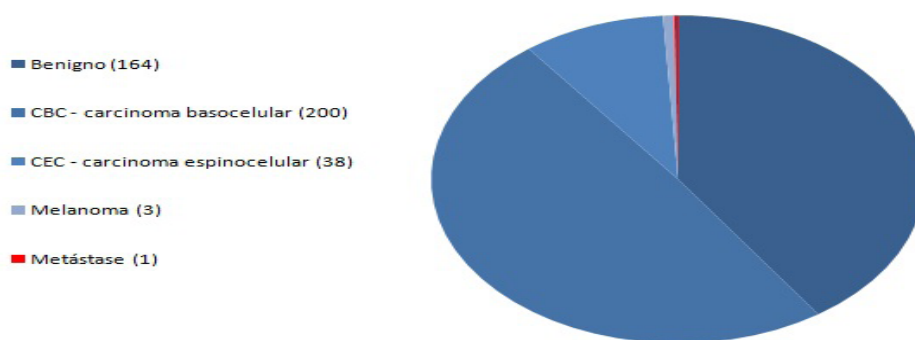


Figura 1: Distribuição dos espécimes por tipo histológico (n=406)

A distribuição dos pacientes estratificada por sexo e tipo histológico está descrita na tabela 1. A topografia das lesões ressecadas foi subdividida por regiões anatômicas e a distribuição está detalhada na figura 2. A ocorrência de lesões, considerando todos os tipos

histológicos, foi majoritariamente na cabeça e pescoço (378 casos; 93,1%), com 24,6% dos casos ocorrendo no nariz. Quando consideradas apenas as lesões malignas, 229 (94,6%) ocorreram em cabeça e pescoço, sendo 31,4% dos casos no nariz (Figura 3).

Tabela 1: Estratificação dos casos por sexo e tipo histológico

| Tipo histológico (n=242) | Sexo feminino (n = 111) | | Sexo masculino (n = 131) | |
|--------------------------------|-------------------------|------|--------------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Carcinoma basocelular (n=200) | 95 | 85,5 | 105 | 80,1 |
| Carcinoma espinocelular (n=38) | 15 | 13,5 | 23 | 17,5 |
| Melanoma (n=3) | 1 | 1 | 2 | 1,5 |
| Metástase (n=1) | 0 | 0 | 1 | 0,9 |

N: Número absoluto %: Frequência relativa percentual

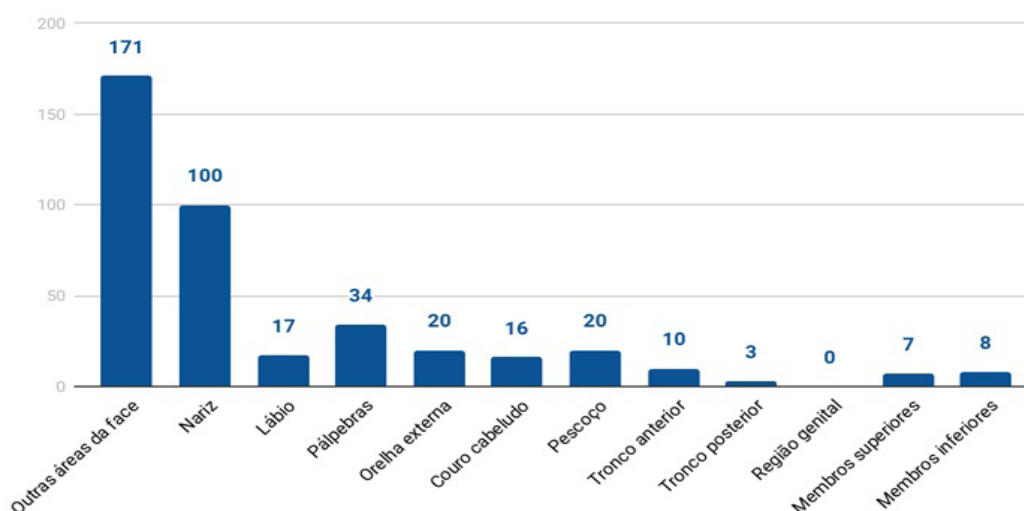


Figura 2: Distribuição dos espécimes por região anatômica (n=406)

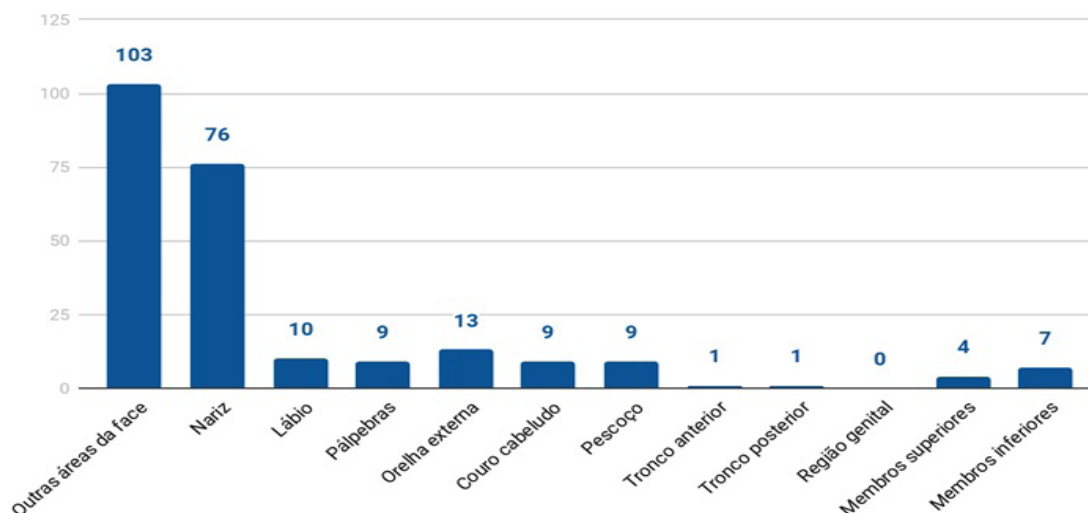


Figura 3: Distribuição das neoplasias malignas por região anatômica (n=242)

A dermatoscopia foi empregada em 96 (23,6%) pacientes. Desses, 12 foram diagnosticadas como lesões benignas pela patologia. Em 91, o diagnóstico clínico pela dermatoscopia foi concordante com o diagnóstico histológico. Em 5 casos não houve essa correspondência. As diferenças dos diagnósticos entre esses últimos casos estão descritas na tabela 2.

Em relação ao estudo das margens, das 242 lesões com resultado anatomopatológico de

neoplasia maligna, apenas 5 (2%) apresentaram margens comprometidas. Destas, 3 não tiveram auxílio na demarcação das margens por dermatoscopia. Em 112 casos o relatório da patologia especificava que as margens estavam livres, nas restantes (124 casos) não havia essa informação. Em um caso, a avaliação das margens comprometidas não se aplica, pois correspondeu a uma biópsia incisional.

Tabela 2: Comparação entre a avaliação por dermatoscopia e o diagnóstico histológico (casos discordantes)

| Diagnóstico sugerido pela dermatoscopia | Diagnóstico histológico |
|---|--|
| Ceratose actínica | Carcinoma espinocelular in situ |
| Carcinoma basocelular | Reação granulomatosa tipo corpo estranho |
| Carcinoma espinocelular | Queilite actínica |
| Carcinoma basocelular | Carcinoma espinocelular |
| Ceratose actínica | Carcinoma basocelular |

DISCUSSÃO

No presente estudo o perfil epidemiológico da população mostrou média de idade semelhante a outros estudos brasileiros, que apontam prevalência maior acima dos 60 anos. A maior parte da amostra consistiu de indivíduos do sexo feminino, porém, quando observadas apenas às lesões malignas, foi predominante o sexo

masculino, o que é concordante com a literatura internacional, mas discordante da brasileira³⁻⁵. Isso pode ser devido à subdiagnóstico no Brasil ou mesmo uma menor procura por parte dos indivíduos do sexo masculino por assistência médica, em parte por falta de conhecimento acerca da gravidade das lesões.

O carcinoma basocelular é o tipo histológico mais comum de neoplasia maligna no ser humano. Consiste na malignização das células não queratinizadas da camada basal e pode ser classificado entre os subtipos nodular, superficial, pigmentado, esclerodermiforme e basoescamoso. A suspeita clínica deve ser levantada quando identificadas lesões de aspecto nodular com bordas endurecidas e centro ulcerado, ou ainda translúcidas, ou peroladas, com bordas elevadas e associadas a telangiectasias. Aproximadamente 80% de todos os CBC ocorrem na cabeça e pescoço. Nosso estudo foi concordante com a literatura geral e estudos epidemiológicos brasileiros, que registram maior prevalência de lesões na cabeça e pescoço, e em sua maioria, com diagnóstico de CBC, que também são prevalentes em homens⁵⁻¹⁰.

O carcinoma espinocelular da pele (CEC) consiste no tumor originado da malignização das células queratinizadas da camada espinhosa da pele. Ceratoses actínicas e o carcinoma escamoso *in situ* são reconhecidamente lesões precursoras de CEC, com até 13% de chance de transformação maligna. O carcinoma epidermoide da pele cresce mais rapidamente que o CBC, preenche a epiderme e expande-se para a derme. Clinicamente a lesão pode se apresentar como um nódulo ou placa hiperqueratótica “cor de carne”, friável e de margens muitas vezes imprecisas, frequentemente em locais de maior exposição solar. A maioria dos CEC ocorre em indivíduos com mais de 60 anos. A prevalência aumenta com idade e a maioria se apresenta no sexo masculino. Neste estudo observou-se 38 casos de CEC, a maioria em maiores de 65 anos e sexo masculino, o que corrobora a literatura^{5-7, 11}.

O melanoma consiste no tumor originado da malignização dos melanócitos. Pode ocorrer não só na pele, mas também em áreas de mucosa, úvea e leptomeninges. Diferentemente dos outros tipos de neoplasia maligna da pele, são tumores agressivos, com grande potencial para metástases à distância. A incidência de melanoma cutâneo vem aumentando nas últimas décadas em todo mundo, e em ambos os sexos, com prevalência maior no sexo feminino e em pacientes de idade avançada. As lesões são mais encontradas em face, região posterior do tronco e extremidades. Este estudo possui a limitação de ter obtido amostra muito pequena, com dois dos três casos de melanoma ocorridos em homens, com lesões de localização em face¹¹⁻¹².

O diagnóstico definitivo desses tumores é histopatológico, e as técnicas recomendadas para

aquisição da amostra são a biópsia excisional com margens laterais e profundas clinicamente livres. A técnica utilizada dependerá das características do tumor e da suspeita de malignidade. Para o melanoma, geralmente à margem entre 1 a 3 mm é suficiente. No caso de grandes lesões, ou em locais em que a exérese total acarrete defeito funcional ou estético, pode ser empregada a biópsia incisional ou por *punch/shave*, e em qualquer situação, a dermatoscopia pode ser utilizada para melhor acurácia na aquisição da amostra^{8, 13-14}.

Em geral, o tratamento é cirúrgico, com margens laterais livres de doença de 4 mm para o CBC e de 4 a 6 mm para o CEC de baixo risco, com profundidade até o tecido subcutâneo, e avaliação pós-operatória das margens^{8, 13}. No caso do melanoma, deve ser realizada a ampliação das margens da área da biópsia de acordo com o índice de Breslow, no intuito de determinar remoção completa do tumor, confirmar margens histologicamente livres e reduzir o risco de recorrência local¹². A terapia adjuvante sistêmica pode ser empregada nos casos de doença extensa ou não passível de ressecção completa¹⁵. A cirurgia micrográfica de Mohs é recomendada para os casos de alto risco e para reabordagem após excisão com resultado de margens comprometidas. Nos casos em que a cirurgia não seja viável, a criocirurgia, terapia tópica ou radioterapia podem ser considerados para tumores não-melanoma de baixo risco, embora sabidamente com taxa de cura inferior^{8, 16}. A amostra aqui estudada consistiu em casos operados através da exérese cirúrgica simples, com um índice de 2% de margens comprometidas. Esse valor foi menor do que o encontrado em outro estudo brasileiro¹⁰, e superior ao relatado em estudo europeu, realizado com o auxílio da dermatoscopia no pré-operatório¹⁷.

A dermatoscopia é uma técnica não invasiva que quando realizada por especialistas é mais sensível e específica na classificação de lesões cutâneas do que o exame clínico a olho nu, com acurácia clínica próxima a 80% para diagnóstico de CBC. Além de ferramenta diagnóstica, pode ser empregada para melhorar a acurácia da delimitação das margens laterais para biópsia excisional de lesões suspeitas, ou mesmo para guiar o melhor local para realizar uma biópsia incisional¹⁸. Apesar deste relato apresentar menores taxas de margens positivas naqueles pacientes que realizaram dermatoscopia pré-operatória, o número de casos avaliados foi insuficiente para proporcionar dados comparativos.

CONCLUSÃO

O perfil epidemiológico do presente estudo mostrou predominância de lesões cutâneas no sexo feminino, porém os tumores malignos foram mais frequentes no sexo masculino. A idade média foi superior a 65 anos e o tipo histológico que prevaleceu foi o carcinoma basocelular.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil [Internet]. [citado 2020 Set 06]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>.
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2018. Melanoma maligno da pele [Internet]. [citado 2020 Set 06]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/mapa-melanoma-maligno-pele.asp>.
3. Costa CS. Epidemiologia do câncer de pele no Brasil e evidências sobre sua prevenção. *Diagn Tratamento*. 2012;17(4):206-8.
4. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002;146 Suppl 61:1-6.
5. Silva TD, Silva Júnior GL, Albuquerque RB, Oliveira ER, Batista KR. Estudo retrospectivo de aspectos epidemiológicos, clínicos e histológicos na neoplasia de pele não melanoma. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2016; 45(1):1-6.
6. Vargo N. Basal cell and squamous cell carcinoma. *Semin Oncol Nurs*. 2003;19(1):12-21.
7. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2010; 375(9715):673-85.
8. Kim JY, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(3):540-559.
9. Campos EC, Simões JC, Kamei DJ, Santos FM, Pinheiro EB, Baldissera RL. Análise do perfil epidemiológico, clínico e patológico de pacientes portadores de câncer de pele não melanoma tratados no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. *Rev Med Res*. 2011; 13(4):251-60.
10. Simoneti F, Cunha LO, Gomes CT, Novo NF, Portella DL, Gonella HA. Perfil epidemiológico de pacientes com tumores cutâneos malignos atendidos em ambulatório de cirurgia plástica de serviço secundário no interior de São Paulo. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba*. 2016;18(2):98-102.
11. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol*. 2008; 624:89-103.
12. Ward WH, Lambreton F, Goel N, Yu JQ, Farma JM. Clinical presentation and staging of melanoma. In: Ward WH, Farma JM, (Ed.). *Cutaneous melanoma: etiology and therapy*. Philadelphia: Codon Publications; 2017.
13. Alam M, Armstrong A, Baum C, Bordeaux JS, Brown M, Busam KJ, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(3):560-578.
14. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Levandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(1):208-250.
15. Munhoz R, Wainstein A, Melo A, Duprat J, Barros M, Schmerling R, et al. Diretrizes de tratamentos oncológicos: melanoma cutâneo. São Paulo: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; 2020.
16. Fahradyan A, Howell AC, Wolfswinkel EM, Tsuha M, Sheth P, Wong AK. Updates on the management of non-melanoma skin cancer (NMSC). *Healthcare*. 2017; 5(4):82.
17. Caresana G, Giardini R. Dermoscopy-guided surgery in basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(12):1395-99.
18. Zambuzzi IM, Vidal CH, Pessanha AC. Análise do índice de acurácia diagnóstica e terapêutica baseado na dermatoscopia do câncer da pele não melanoma. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017; 9(3):224-4.

Estudo analítico dos casos de mortalidade materna no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados (HU-UFGD) no ano de 2016

Jorge David Peralta Benitez¹, Sidney Antonio Lagrosa Garcia¹

Analytical study of cases of maternal mortality in the university Hospital of the Federal University of Grande Dourados (HU-UFGD) in 2016

Artigo Original

RESUMO

1. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, HU-UFGD, Dourados, MS, Brasil.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a morte materna é definida como a morte de uma mulher grávida ou dentro de 42 dias após o término da gravidez, independentemente da duração e local da gravidez, por qualquer causa relacionada ou agravada pela gravidez, ou seu gerenciamento. Os dados epidemiológicos referentes à mortalidade materna são valiosos em cada configuração, para projetar programas de intervenção e reduzir favoravelmente a proporção. A mortalidade materna é um índice de saúde reprodutiva da sociedade. A alta incidência de mortes maternas reflete, em muitos casos, a baixa qualidade dos serviços maternos, o encaminhamento tardio e o baixo status socioeconômico da comunidade. Ainda hoje, grande número de mortes maternas deve-se à tríade clássica de hemorragia, sepse e hipertensão arterial. Todas essas são causas evitáveis, desde que o tratamento seja instituído a tempo. Infelizmente, em muitos casos, as pacientes são encaminhadas muito tardiamente, em estado crítico e, até mesmo, desacompanhadas pelo profissional de saúde. O objetivo do presente trabalho é o de conhecer o quadro epidemiológico da mortalidade materna no Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados – MS, no ano de 2016 e identificar suas principais causas com o fim de, se possível, preveni-las de alguma forma.

Descritores: Mortalidade materna; Complicações na gravidez; Complicação na gravidez/epidemiologia

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), maternal death is defined as the death of a pregnant woman or within 42 days after termination of pregnancy, regardless of the duration and location of the pregnancy, from any cause related or aggravated by pregnancy, or its management. Epidemiological data on maternal mortality are valuable in each setting, for designing intervention programs and favorably reducing the proportion. Maternal mortality is an index of reproductive health in society. The high incidence of maternal deaths reflects, in many cases, the low quality of maternal services, late referral and the low socioeconomic status of the community. Even today, a large number of maternal deaths are due to the classic triad of hemorrhage, sepsis and arterial hypertension. All of these are preventable causes, as long as treatment is instituted in time. Unfortunately, in many cases, patients are referred too late, in a critical condition, and even unaccompanied by the health professional. The objective of the present work is to know the epidemiological picture of maternal mortality at the University Hospital of the Federal University of Grande Dourados - MS, in 2016 and to identify its main causes in order, if possible, to prevent them in some way.

Keywords: Maternal mortality; Pregnancy complications; Pregnancy complications/epidemiology

Data de submissão: 24/07/2020

Data de aceite: 13/08/2020

Correspondência:

Sidney Antonio Lagrosa Garcia

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, HU-UFGD, Dourados, MS, Brasil.
Endereço: Rua Ivo Alves da Rocha, 558, Altos do Indaiá - CEP: 79823-50 Dourados, MS, Brasil.
E-mail: sidneyga@terra.com.br

Trabalho realizado:

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, HU-UFGD, Dourados, MS, Brasil.

INTRODUÇÃO

Os coeficientes de mortalidade materna do Brasil são elevados, apesar de ter havido uma redução entre os anos de 2000 e 2015. Os atuais coeficientes não atingiram o número desejável, pactuado pela ONU, dentre os Objetivos do Milênio, neste período.

O Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal da Grande Dourados – MS (UFGD) é referência no atendimento materno-infantil. Atende a mais de trinta municípios da região e recebe pacientes obstétricos graves. Desta forma, é imperioso que se faça o levantamento de dados e análise a respeito da mortalidade materna com o intuito de identificar e adotar medidas que baixem esse índice¹.

A morte materna constitui problema imensurável com custos familiares, sociais e econômicos. É demonstração de baixo nível de desenvolvimento social de regiões, países e continentes, onde investimentos neste problema são exíguos por falta de recursos financeiros ou pela displicência de governos que não caracterizam o óbito materno como ação política de absoluta prioridade.

Torna-se necessário, portanto, que em todas as instâncias e em todas as instituições em que o óbito materno possa ocorrer, o conhecimento específico de sua realidade quanto a estes dados.

Mortalidade materna

A mortalidade materna é vista pela Organização das Nações Unidas – ONU, como questão essencial para a saúde, o desenvolvimento e os direitos humanos fundamentais e pode ser considerada um excelente indicador de saúde, não apenas da mulher, mas da população como um todo².

Cerca de 830 mulheres morrem, diariamente, de complicações relacionadas à gravidez ou ao parto em todo o mundo. Estima-se que, em 2015, cerca de 303 mil mulheres morreram durante e após a gravidez e o parto. Quase todas essas mortes ocorreram em ambientes de poucos recursos, e a maioria poderia ter sido prevenida³.

A mortalidade materna é definida como sendo o óbito de uma mulher durante a gestação ou dentro de um período de 42 dias após o

término da gestação, independentemente da duração ou da localização da gravidez, devido a qualquer causa relacionada ou agravada pela condição gestacional ou ainda por medidas relativas a esta, porém não devida a causas acidentais ou incidentais⁴.

As complicações que levam à morte materna podem ocorrer sem aviso, a qualquer momento, durante a gravidez e o parto. Grande parte poderia ser evitada se os partos forem assistidos por pessoal de saúde qualificado - médicos, enfermeiras ou obstetrites, supervisionados regularmente. Além disso importam os equipamentos e suprimentos adequados e facilidade para encaminhar mulheres, oportunamente, para cuidados obstétricos de emergência quando são diagnosticadas complicações. As complicações requerem acesso imediato a serviços obstétricos de qualidade, equipados com medicamentos que podem salvar vidas, incluindo antibióticos, e a capacidade de fornecer transfusões de sangue necessárias. Devem estar aptas a realizar cesarianas ou outras intervenções cirúrgicas⁴⁻⁵.

De acordo com Say et al., as principais complicações que representam quase 75% de todas as mortes maternas são sangramento grave (principalmente sangramento após o parto); infecções (normalmente depois do parto); hipertensão arterial durante a gravidez (pré-eclâmpsia e eclâmpsia); e complicações do parto⁴.

A hemorragia continua a ser a principal causa de mortalidade materna, e representa mais de um quarto (27 por cento) das mortes. Proporção semelhante de mortes maternas foi causada indiretamente por condições médicas pré-existentes agravadas pela gravidez. Os distúrbios hipertensivos da gravidez, especialmente a eclâmpsia, assim como a sepse, a embolia e as complicações do aborto inseguro também são responsáveis por um número substancial de mortes⁴.

Hemorragia pós-parto (HPP)

A hemorragia pós-parto pode ocorrer em 1-5% dos partos em países desenvolvidos e em desenvolvimento e ainda é a causa mais comum de morbidade e mortalidade materna. A perda de sangue de até 500 ml após um parto é geralmente considerada como fisiologicamente normal e qualquer volume acima deste limite é

considerado anormal. É a hemorragia pós-parto. Na cesariana acima de 1500 ml, é considerada hemorragia. Outra definição de HPP é que a perda de sangue é suficiente para causar hipovolemia, uma queda de 10% no hematócrito ou a necessidade de transfusão de hemoderivados (independentemente da via de parto)⁶⁻⁷.

Em muitos estudos internacionais e locais, foi revelado que a principal causa da HPP é a atonia uterina, seguida de hematoma vaginal, ruptura cervical ou vaginal, placenta acreta, extensão do ângulo uterino e retenção da placenta. A HPP pode levar a complicações como choque hipovolêmico, coagulação intravascular disseminada, disfunção hepática, síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência renal. Para evitar essas complicações, um protocolo organizado deve ser seguido e o tratamento ativo do terceiro estágio do trabalho de parto deve ser oferecido a todas as mulheres⁸⁻⁹.

Infecções pós-parto

As infecções pós-parto compreendem uma ampla gama de entidades que podem ocorrer após o parto (vaginal ou cesariana) ou durante a amamentação. Além do trauma sofrido durante o processo de parto, mudanças fisiológicas durante a gravidez contribuem para o desenvolvimento de infecções pós-parto. A dor típica que muitas mulheres sentem no pós-parto imediato, porém, pode dificultar a identificação da infecção¹⁰.

Pacientes pós-parto têm, frequentemente, alta hospitalar dentro de alguns dias após o parto. O curto período de observação pode não ser tempo suficiente para excluir evidências de infecção. Em um estudo realizado por Yokoe (2011) foram diagnosticados 94% dos casos de infecção pós-parto após a alta hospitalar. A febre pós-parto é definida como uma temperatura superior a 38°C a partir do segundo dia após o parto e demonstra um sinal de infecção que deve ser determinada e gerenciada pelos médicos¹¹⁻¹².

A disseminação local de bactérias colonizadoras, é a etiologia mais comum da infecção pós-parto após o parto vaginal. A endometrite é a infecção mais comum no período pós-parto. Outras infecções pós-parto incluem infecções da ferida pós-cirúrgica, celulite perineal, mastite, contaminação de produtos retidos da concepção e infecções do trato urinário¹⁰.

Pré-eclâmpsia e eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é um distúrbio de disfunção endotelial vascular generalizada e vaso espasmo que ocorre após 20 semanas de gestação e pode se manifestar até 4 a 6 semanas após o parto. É clinicamente definida pela hipertensão e proteinúria, com ou sem edema patológico.

Além dos critérios de pressão arterial, é importante proteinúria maior ou igual a 0,3 gramas em uma amostra de urina de 24 horas, ou 1+ ou mais na fita em duas ocasiões, em uma determinação de amostra única sem evidência de infecção. Devido à discrepância entre a proteinúria de amostra única e a proteinúria de 24 horas na pré-eclâmpsia, o diagnóstico deve ser baseado em exame de urina de 24 horas. Outra alternativa é a relação proteína/creatinina urinária em coleta única de urina. Nessa técnica, o resultado da divisão do valor da proteinúria pela creatinina urinária (em mg/dL) $\geq 0,3$ tem uma boa correlação com a proteinúria na urina de 24 horas $\geq 0,3g^{13}$.

O Ministério da Saúde (2012)¹³ preconiza que a pré-eclâmpsia com características graves é definida como a presença de um dos seguintes sintomas:

- PAS de 160 mmHg ou superior ou PAD de 110 mmHg ou mais, em duas ocasiões com pelo menos 4 horas de intervalo, enquanto o paciente está em repouso no leito (a menos que tenha sido iniciada anteriormente terapia anti-hipertensiva);
- Função hepática prejudicada como indicado por concentrações sanguíneas anormalmente elevadas de enzimas hepáticas (para dobrar a concentração normal), dor no hipocôndrio direito persistente grave ou dor epigástrica que não responde à farmacoterapia e não é explicada por diagnósticos alternativos, ou ambos;
- Insuficiência renal progressiva (concentração de creatinina sérica $>1,1$ mg/dL ou duplicação da concentração de creatinina sérica na ausência de outra doença renal); e ainda:
- Cefaléia grave, distúrbios visuais persistentes, dor epigástrica grave persistente, náuseas ou vômitos; contagem de plaquetas $<100.000/mm^3$; deterioração progressiva da função hepática; suspeita de descolamento de placenta.

Estima-se que 2-8% das gestações sejam complicadas por pré-eclâmpsia, com morbidade e mortalidade materno-fetais associadas¹⁴.

Complicações do parto

Numerosas são as complicações que podem ocorrer durante o parto e que trazem risco de morte materna. Aqui, cita-se a embolia por líquido amniótico, as anomalias uterinas e a ruptura uterina.

Considerada como um evento imprevisível, a embolia por líquido amniótico é uma emergência obstétrica com risco de morte caracterizada por colapso cardiorrespiratório repentino e coagulação intravascular disseminada. A incidência de embolia do líquido amniótico (AFE) é estimada em 1 caso por 8.000-30.000 gestações. A verdadeira incidência é desconhecida devido a diagnósticos imprecisos e relatos inconsistentes de casos não-fatais¹⁵.

As anomalias uterinas congênitas são malformações do útero que se desenvolvem durante a vida embrionária. Em um artigo de revisão, Nahum (2005) relatou que as anomalias uterinas congênitas afetam aproximadamente 1 em 200 mulheres. Nesses casos, as paredes dos úteros anormais tendem a se tornar anormalmente finas à medida que as gestações avançam, e a espessura pode ser inconstante em relação a diferentes aspectos do miométrio¹⁶.

A ruptura uterina na gravidez é uma complicação rara e muitas vezes catastrófica, com alta incidência de morbidade fetal e materna. Pode ocorrer em mulheres com um útero íntegro, não escoriado ou um útero com uma cicatriz cirúrgica de uma cirurgia anterior¹⁶.

Schinsky e Benson relataram 22 casos de ruptura uterina em grávidas com úteros não manipulados anteriormente. Dezenove ocorreram durante o parto (86%) e três ocorreram antes do parto (14%). Essa percentagem foi diferente daquela das grávidas com uma cicatriz uterina anterior, para quem o tempo de ruptura uterina entre o trabalho de parto e o período pré-parto era distribuído quase uniformemente¹⁶.

Também pode-se citar o tromboembolismo pulmonar como complicação do parto¹⁶.

Mortalidade materna no Brasil

A real dimensão da mortalidade materna no Brasil continua sob permanente avaliação.

Entre 1990 e 2015 a redução na razão de mortalidade materna no país foi de 143 para 62 óbitos maternos por 100 mil nascidos vivos, o que representou uma diminuição de 56%. Esta redução tem sido reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), ao destacar que houve avanços significativos desde a década de 90 nas políticas públicas de saúde^{13, 17}.

De acordo com dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade, em 2015, o Brasil registrou 1.738 casos de morte materna, que engloba óbitos causados por problemas relacionados à gravidez ou ao parto ou ocorridos até 42 dias depois. Em 2016, foram registrados 1.463 casos, uma queda de 16% em relação ao ano anterior¹³.

No Mato Grosso do Sul, de 2013 a 2017, foram notificados 4.680 óbitos de mulheres em idade fértil (MIF) e destas, foram confirmadas 2,73% (128/4680) de mortes maternas por causas obstétricas diretas e indiretas (Tabela 1)¹⁸.

Tabela 1: Número de óbitos maternos obstétricos, nascidos vivos e razão da mortalidade materna

| Ano | Nº óbitos maternos obstétricos | Nº nascidos vivos | RMM (p/100.000 NV) |
|-------|--------------------------------|-------------------|--------------------|
| 2013 | 22 | 42.296 | 52,01 |
| 2014 | 26 | 44.058 | 59,01 |
| 2015 | 31 | 44.142 | 70,23 |
| 2016 | 28 | 42.416 | 66,01 |
| 2017* | 21 | 44.588 | 47,09 |
| MS | 128 | 217.500 | 58,85 |

Fonte: Secretaria de Estado de Saúde – MS, 2018¹⁸. Mato Grosso do Sul, 2013 a 2017

A Razão da Mortalidade Materna (RMM), no período analisado, foi de 58,85 mortes por 100.000 Nascidos Vivos (NV), índice considerado alto segundo parâmetros da Organização Mundial da Saúde (OMS). O ideal é menor de 20 óbitos por 100.000

Ainda, a classificação das causas das mortes maternas em causas obstétricas diretas e indiretas, no período de 2016 a 2017 da mesma fonte, dados estão explicitas na tabela. (Tabela 2).

Tabela 2: Número e percentual de óbito materno, segundo tipo de causa obstétrica

| Tipo causa obstétrica | 2016 | | 2017 | |
|---|-----------|-----------|-----------|--------------|
| | nº | % | nº | % |
| Morte materna obstétrica direta | 23 | 82 | 12 | 57,14 |
| Aborto | 2 | 7,14 | 0 | 0,00 |
| Transtornos hipertensivos | 9 | 32,14 | 5 | 23,81 |
| Outros transtornos maternos | 3 | 10,71 | 2 | 9,52 |
| Hemorragia | 6 | 21,43 | 2 | 9,52 |
| Complicações do puerpério | 1 | 3,57 | 2 | 9,52 |
| Morte materna obstétrica indireta | 4 | 14 | 9 | 42,86 |
| Outras afecções obstétricas | 4 | 14,29 | 7 | 33,33 |
| Doença pelo vírus HIV | 0 | 0,00 | 2 | 9,52 |
| Morte materna obstétrica não especificada | 1 | 3,57 | 0 | 0,00 |
| Total de mortes maternas | 28 | | 21 | |

Fonte: Secretaria de Estado de Saúde – MS, 2018¹⁸.

Quando se analisaram as causas obstétricas diretas, que são as mais frequentes, verificou-se uma redução (25%), principalmente por transtornos hipertensivos e hemorragia. Entretanto, as mortes maternas por causas indiretas apresentaram um aumento expressivo (28,57%) no mesmo período.

Verificou-se que das mortes maternas notificadas em 2017, 76,19% das mulheres possuíam idade na faixa etária entre 20 e 34 anos, tinham entre 8 a 11 anos de estudo e como causa básica direta o transtorno hipertensivo em 23,81%, esses óbitos foram consideradas, em sua maioria, evitáveis pelo Comitê Estadual de Prevenção da Mortalidade Materna e Infantil.

MÉTODOS

O trabalho consistiu em estudo retrospectivo, analítico e crítico, dos casos de 10 óbitos maternos ocorridos no ano de 2016 no HU-UFGD, sendo este o único critério de inclusão na casuística do estudo, utilizando coleta de dados dos prontuários físicos e digitais arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) e no Setor de Gestão de Processos e Tecnologia da Informação (SGPTI).

As variáveis colhidas nos prontuários foram: idade na declaração de óbito, etnia, cor, número de gestações com a atual, número de partos (vaginal e cesárea) com o atual, período de tempo entre solicitação e entrada no HU-UFGD/

EBSERH, patologias na gestação atual – e número de consultas pré-natais, local do parto atual, idade gestacional no parto atual, tipo de parto atual, anestesia no parto atual, intercorrências no parto atual, data de nascimento, sexo do RN, peso do RN, apgar do RN, intercorrências do RN, município de referência para o HU-UFGD/EBSERH, diagnóstico de referência, diagnóstico de entrada, conduta adotada na admissão, necessidade de UTI, data do óbito, período de sobrevida entre admissão e óbito, causas do óbito na declaração de óbito, causas do óbito após estudo.

Estas variáveis foram inseridas em planilha eletrônica, tipo Excel, para análise qualitativa e quantitativa, a depender da variável.

Utilizou-se material bibliográfico publicado pela comunidade médica e científica, através da busca de literatura pertinente, em bases de dados indexados sobre mortalidade materna (Medline, Lilacs, PubMed, etc.), Ministério da Saúde do Brasil e Datasus, entre os anos de 2000 a 2019.

O projeto de pesquisa foi submetido à Comissão de Avaliação de Pesquisa e Extensão – CAPE e após aprovação, foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da UFGD – CEP/UFGD.

O estudo realizou-se de acordo com a resolução 466/12 das Diretrizes e Normas reguladoras de pesquisa envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde e aprovado pelo CAPE HU-UFGD e CEP/UFGD.

RESULTADOS

Dos óbitos maternos ocorridos no HU no ano de 2016, observou-se uma média de idade de 25,6 anos, com mínima de 16 anos e máxima de 37 anos, sendo que quatro mulheres eram menores de 20 anos (Figura 1).

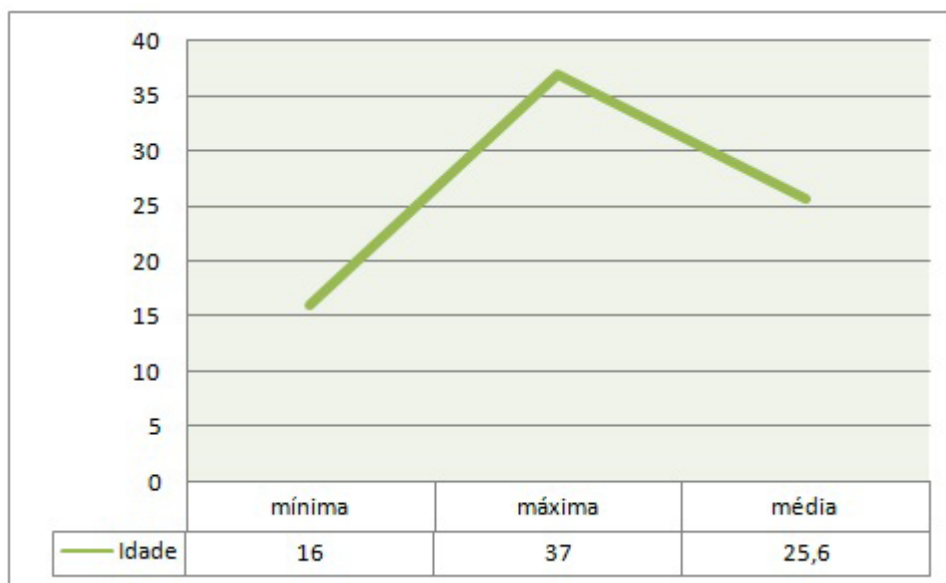


Figura 1: Idade das gestantes

Quanto à etnia, observou-se que 50% eram indígenas e 50% pardas.

A análise do número de gestações mostrou que 6 mulheres eram primigestas, 2 quartigestas, 1 quintigesta, 1 monogesta.

Com referência a idade gestacional na ocasião do óbito, 4 estavam acima de 36 semanas, 4 entre 28 e 36 semanas, 1 entre 20 semanas e 28 semanas, e 1 abaixo de 20 semanas.

A média de consultas de pré-natal foi de 5,2, 2 tinham mais de 6 consultas, 6 tinham entre 3 e 6 consultas, e 2 tinham menos que 3 consultas pré-natais (Gráfico 5).

Estudou-se o tempo entre a solicitação e chegada ao HU, foi em média 3 horas e 33 minutos, com um mínimo de 1 hora e máximo de 8 horas de hiato.

Quanto ao local de envio, os municípios das pacientes referenciadas, foram variados, porém a maioria (4) eram de Dourados.

Comparando os diagnósticos de encaminhamento com os diagnósticos de entrada, vê-se que grande parte coincidiu (Tabela 3).

Tabela 3: Comparação entre diagnósticos de encaminhamento e de entrada

| Diagnostico envio | Diagnostico na admissão |
|-----------------------------------|---|
| Trabalho de parto prematuro + sfa | Descolamento Prematuro de placenta |
| Hemorragia pós-parto | Hemorragia pós-parto |
| Sangramento | Descolamento prematuro de placenta |
| Eclampsia | Eclampsia |
| Eclampsia | Eclampsia + dpp |
| Ca de colo | Gestação + ca colo |
| Ameaça de aborto | Incompetência ístmica cervical + ameaça de aborto |
| Oligoamnio | Oliamnios |
| Atonia plaquetopenia | Hemorragia pós-parto |
| Tuberculose | Internação |

Fonte: Prontuários das pacientes

Quanto aos locais dos partos, 8 ocorreram no HU e 2 fora. Todas as mulheres passaram por algum procedimento, seja cesárea, curetagem ou revisão do canal de parto.

Os tipos de parto / expulsão fetal foram: 7 cesáreas, 2 abortos e 1 parto normal (Figura

2). Das 7 cesáreas, 5 foram com raquianestesia e 2 com anestesia geral; os 2 abortamentos foram curetados sob raquianestesia; e o parto normal precisou de revisão do canal de parto sob raquianestesia.

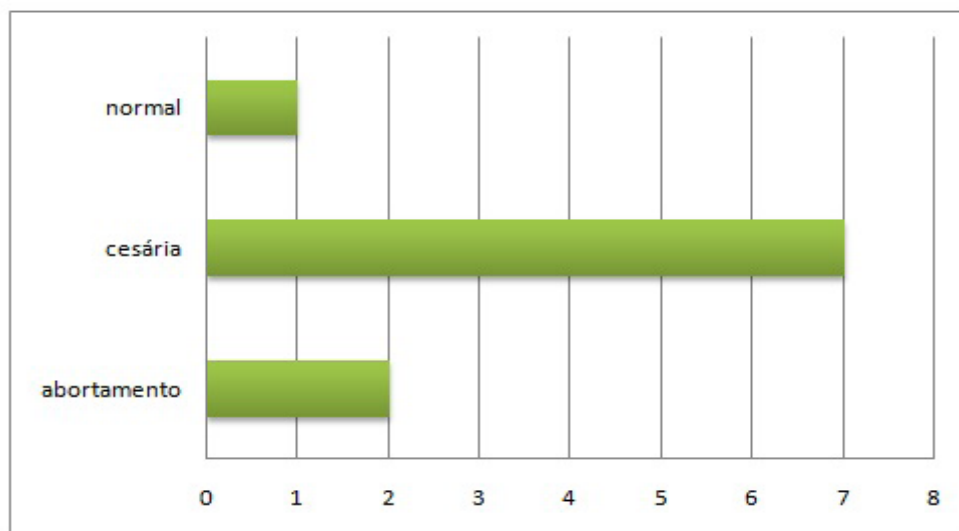


Figura 2: Tipo de parto

Tipo de parto

Quanto aos recém-nascidos, 5 deles tinham peso acima de 2000g, 1 RN entre 1500 e 2000g, 1 RN entre 1000 e 1500g, 2 abaixo de 1000g (abortos), 1 desconhecido, parto realizado em outro município.(Figura 3)

Obtiveram-se dados de 7 RN a respeito do APGAR, dos quais 5 RN apresentaram APGAR maior que 7 após 5 minutos. Das intercorrências com o RN tiveram 2 neomortos, 2 reanimações e 1 óbito fetal.

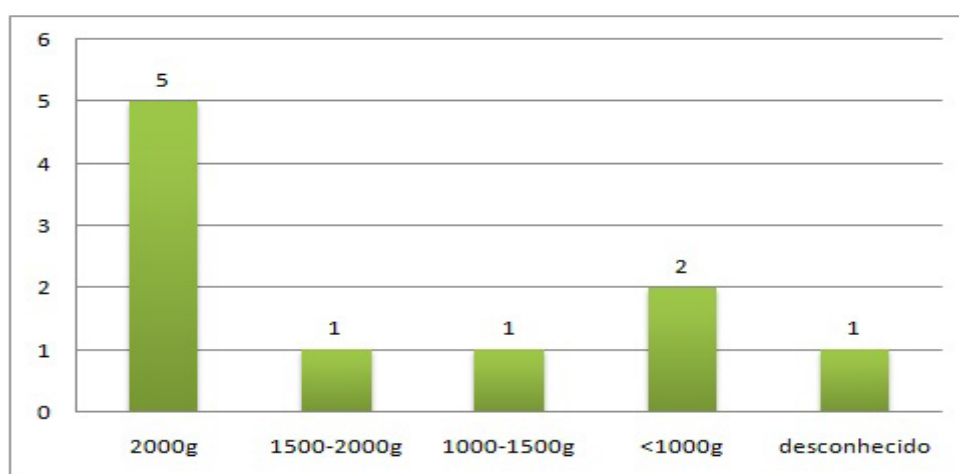


Figura 3: Peso recém-nascidos

Quanto ao sexo dos RNs: foram 5 do sexo masculino, 3 feminino e 2 desconhecido (1 aborto e RN nascido em outro município).

A pesquisa do intervalo de tempo entre a admissão e o óbito mostrou que, 2 ocorreram em

menos de 24h após a admissão, 5 entre 24h e 10 dias após a admissão, e 3 após 10 dias da admissão (Figura 4).

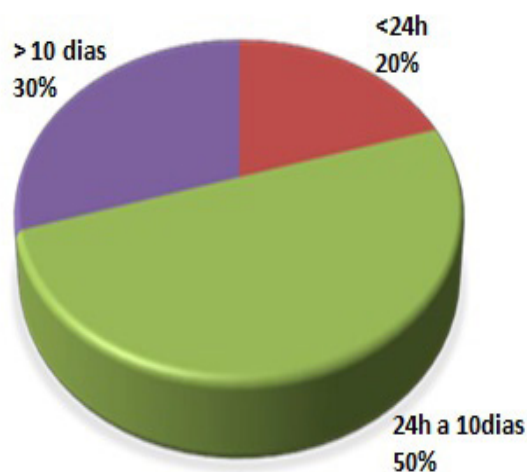


Figura 4: Tempo entre admissão e óbito

Quanto à causa básica, 5 óbitos foram por hemorragia, (seja no parto ou no pós parto que derivaram em quadros graves de CIVD, isquemia cerebral, choque hemorrágico, edema agudo de pulmão, insuficiência hepática grave, insuficiência renal aguda); 2 apresentaram

seps e suas complicações; e 3 apresentaram outras causas como encefalopatia hipóxica isquêmica, insuficiência cardíaca grave devido a miocardiopatia, e meningite tuberculosa (Figura 5). Nove delas faleceram na UTI e 1 delas teve óbito na enfermaria.

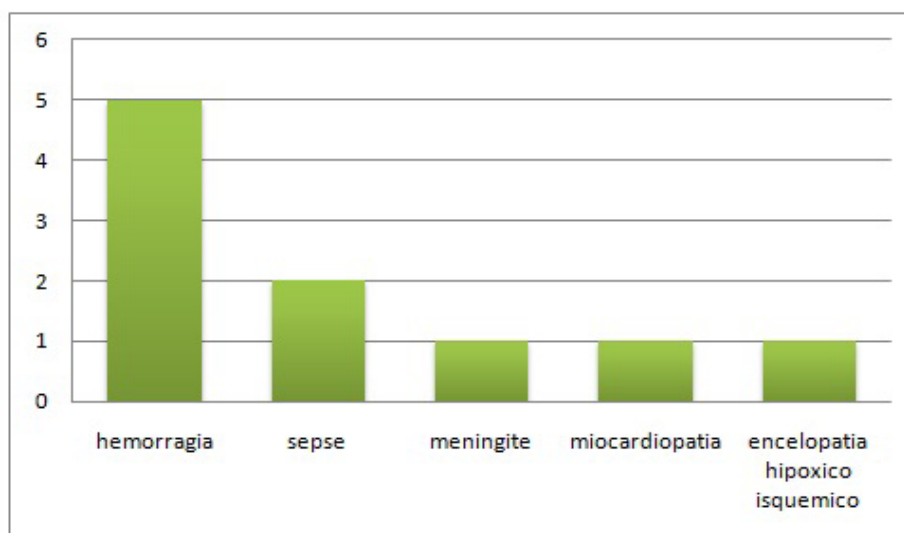


Figura 5: Causa básica do óbito

DISCUSSÃO

No ano de 2016 foram realizados 3454 partos das quais 526 foram de pacientes indígenas, correspondendo a 15,2% do total de partos. No que se refere aos dados de 2010 a 2015 referente à natalidade na população indígena, verificou-se aumento do ano de 2010 até 2015.

Nesse contexto, destaca-se que a mulher indígena, está inserida em um grupo populacional com piores condições socioeconômicas, elevadas taxas de fecundidade, início prematuro da vida reprodutiva e períodos intergestacionais curtos. Isso demanda um maior acompanhamento pré-natal, sobretudo para identificar e monitorar, especialmente, os casos de gravidez de baixo e alto risco e, dessa forma, reduzir as complicações no parto e, consequentemente, a mortalidade materna e fetal¹⁹.

Ocorreram 10 óbitos maternos no ano de 2016, dos quais 5 óbitos maternos. Foram de pacientes indígenas correspondendo a 0,14 % do total de partos do ano de 2016 e 0,9% dos partos de pacientes indígenas; correspondendo a 50% dos óbitos maternos no ano de 2016.

As mulheres indígenas morrem na gravidez e no parto com mais frequência do que as não indígenas. A falta de dados sobre a saúde das indígenas mulheres e meninas adolescentes mascara enormes disparidades entre as populações. As gestantes indígenas enfrentam consideráveis obstáculos ao acesso ao tratamento médico enfrentando maiores riscos à saúde. Embora alguns deles possam envolver discriminação direta, as razões também estão fundamentadas em uma ampla gama de aspectos sociais, econômicos, políticos, culturais e fatores geográficos²⁰.

Foram realizados 897 partos em pacientes menores de 20 anos, correspondendo a 29,5 % dos partos no ano de 2016. Dos óbitos maternos ocorridos no HU no ano de 2016, quatro delas eram menores de 20 anos, correspondendo a 0,44 % das adolescentes.

O HU atende a mais de 30 municípios da região, sendo o tempo médio entre a solicitação e chegada do paciente de 3h33, tempo que foi considerado adequado para nossa realidade frente à distância dos municípios e a referência.

Os municípios de envio das pacientes foram variados, porém a maioria dos óbitos foi procedente de Dourados, uma vez que o HU realiza praticamente 100% dos atendimentos obstétricos do SUS.

Comparando os diagnósticos de envio e os diagnósticos de entrada, observa-se que a maioria deles coincidiram; sendo 2 pacientes encaminhadas no puerpério, os restantes tiveram parto e/ou aborto neste serviço, que, com referência, recebe a maioria dos casos encaminhadas para resolução. Todas passaram por algum procedimento, seja cesárea, curetagem ou revisão do canal de parto.

A maioria dos óbitos foi no 2º e 3º trimestres, e tiveram como causa básica dos óbitos as hemorragias, coincidindo com a literatura. Em sua maioria no puerpério mediato (em até 10 dias).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2019), a maioria das mortes maternas é evitável, pois são conhecidas as soluções de saúde para prevenir ou controlar complicações. Todas as mulheres precisam de acesso a cuidados de alta qualidade durante a gravidez, durante e após o parto. A saúde materna e a saúde do recém-nascido estão intimamente ligadas. É particularmente importante que todos os partos sejam assistidos por profissionais de saúde qualificados, pois o gerenciamento e o tratamento oportunos podem fazer a diferença entre a vida e a morte para a mãe e para o produto da concepção²¹.

O sangramento grave após o nascimento pode matar uma mulher saudável em poucas horas se ela não for atendida. A injeção de ocitócicos imediatamente após o parto reduz efetivamente o risco de sangramento. A infecção após o parto pode ser eliminada se uma boa higiene for praticada e se os primeiros sinais de infecção forem reconhecidos e tratados em tempo hábil. A pré-eclâmpsia deve ser detectada e tratada adequadamente antes do início das convulsões (eclâmpsia) e outras complicações com risco de vida.

CONCLUSÃO

Dos óbitos maternos ocorridos no HU no ano de 2016, quatro eram adolescentes. Assim, ressalta a necessidade de aplicar melhores estratégias de planejamento familiar para esta faixa etária.

Os 50% dos óbitos ocorridos foram de pacientes indígenas. É necessário avaliar esse indicador para adotar medidas de saúde que possam diminuir esse índice neste grupo.

Após o estudo dos casos de óbitos avaliou-se que os diagnósticos e condutas adotadas no H.U- UFGD foram tempestivas e corretas para cada caso. Em um dos casos a paciente era indígena, portadora de câncer de colo uterino e gestante, é imperativo melhorar também o acesso e programas de prevenção de câncer de colo uterino neste grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Educação. Universidade Federal da Grande Dourados. Atenção à Saúde. Escalas da Unidade de Atenção à saúde materno – perinatal. Dourados – MS; 2020.
2. United Nations Organization. Sustainable Development Goals. New York: United Nations; 2000.
3. World Health Organization - WHO. Maternal Mortality [Internet]. 2018 [cited 2020 Set 10]. Available from: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>>.
4. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(6):e323-e333.
5. Koblinsky M, Anwar I, Mridha K, Chowdhury ME, Botlero R. Reducing maternal mortality and improving maternal health: Bangladesh and MDG₅. *J Health Popul Nutr*. 2008; 26(3):280-294.
6. Weisbrod AB, Sheppard FR, Chernofsky MR, Blankenship CL, Gage F, Wind G, et al. Emergent management of postpartum haemorrhage for the general and acute surgeon. *World J Emerg Surg*. 2009; 4:43-54.
7. Sheikh L, Najmi C, Khalid U, Saleem T. Evaluation of compliance and outcomes of a management protocol for massive postpartum hemorrhage at a tertiary care hospital in Pakistan. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011; 11(1): 28-32.
8. Smith JR. Postpartum hemorrhage [Internet]. *Emedicine*, 2018 [cited 2020 Set 10]. Available from: <<https://emedicine.medscape.com/article/275038-overview>>.
9. Sentiles L, Vayssière C, Deneux-Tharaux C, Aya AG, Bayoumeu F, Bonnet MP, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice at the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 198:12-21.
10. Wong AW. Postpartum infections [Internet]. *Emedicine*; 2018 [cited 2020 Set 10]. Available from: <<https://emedicine.medscape.com/article/796892-overview#a5>>.
11. Yokoe DS, Christiansen CL, Johnson R, Sands KE, Livingston J, Shlatland ES, Platt R. Epidemiology and surveillance of postpartum infectious. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7(5):837-41.
12. Bonet M, Ota E, Chibueze CE, Oladapo OT. Routine antibiotic prophylaxis after normal vaginal birth for reducing maternal infectious morbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 11(13):CD012137.
13. Brasil. Ministério da Saúde investe na redução da mortalidade materna [Internet]. 2018 [citado 2020 Set 10]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/43325->

ministerio-da-saude-investe-na-reducao-da-mortalidade-materna.

14. Mackillop L. Pre-eclampsia: reducing the risk with calcium supplements. *BMJ Clin Evid*. 2015; 2015:1402.

15. Moore L. Amniotic fluid embolism [Internet]. *Emedicine*, 2019 [cited 2020 Set 10]. Available from:<<https://emedicine.medscape.com/article/253068-overview#a3>>.

16. Nahum GG. Uterine anomalies, induction of labor and uterine rupture. *Obstet Gynecol*. 2005; 106(5 pt 2):1150-52.

17. World Health Organization - WHO. Maternal Mortality [Internet]. 2019. [cited 2020 Set 10]. Available from:<<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>>.

18. Mato Grosso do Sul (Governo do Estado). Boletim Epidemiológico do Comitê Estadual de

Prevenção da Mortalidade Materna e Infantil, 2017. Campo Grande: Secretaria de Estado de Saúde; 2018.

19. Marcolino DL. Saúde das mulheres indígenas no Brasil: uma revisão integrativa. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012.

20. Santos DR, Nogueira LM, Paiva BL, Rodrigues IL, Oliveira LF, Calda SP. Mortalidade materna na população indígena e não indígena no Pará: contribuição para a vigilância de óbitos. *Esc Anna Nery*. 2017; 21(4):e20170161.

21. Brasil. Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS. Organização Mundial da Saúde - OMS. Folha informativa - Mortalidade materna [Internet]. 2018 [citado 2020 Set 10]. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5741:folha-informativa-mortalidade-materna&Itemid=820>.

João Ricardo Antunes Marcos¹, George Cesar Ximenes Meirelles¹

Resultado com a aplicação de um protocolo para a redução de dose de radiação em intervenção coronariana percutânea

Results with the application of a protocol for the reduction of radiation dose in percutaneous coronary intervention

Artigo Original

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

RESUMO

Introdução: O envelhecimento da população e a alta incidência de comorbidades associadas à doença arterial coronariana tem tornado a intervenção percutânea uma terapêutica fundamental. Nesse contexto, são conhecidos os riscos da radiação ionizante sobre o corpo humano. Sabe-se que o risco de lesões pela mesma é diretamente influenciado pela dose a que os indivíduos são expostos. Estratégias de redução são de amplo interesse na área de intervenção. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança da implementação de um protocolo para redução de dose de radiação em intervenção coronariana percutânea. **Métodos:** De maio de 2018 a Maio de 2019 os pacientes encaminhados ao setor de hemodinâmica, do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, para serem submetidos à angioplastia transluminal coronariana percutânea, eletiva, de um único vaso, foram alocados aleatoriamente em 2 grupos (protocolo de redução ou controle). Ao final do procedimento foram coletados os seguintes dados: tempo total de fluoroscopia (min), Kerma no ar (mGy) e produto dose/área (mmGy²). A eficácia do protocolo foi definida por uma redução estatisticamente significativa da dose de radiação utilizada (Kerma no ar) com sucesso angiográfico ao final do procedimento. Os dados foram analisados através do programa STATA 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). A distribuição normal da amostra foi avaliada através do Teste Shapiro-Wilk. As variáveis numéricas foram comparadas entre os dois grupos através do teste Wilcoxon. As associações entre variáveis categóricas foram avaliadas através do teste qui-quadrado. A regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar a associação entre parâmetros de resposta (produto dose/área e kerma ar total) e fatores clínicos. Para todos os testes, foi considerado um valor de p significativo quando menor ou igual a 0,05. **Resultados:** Um total de 30 indivíduos (19 homens) com idade entre 53 e 87 anos (média: 69.33±8,59) foram recrutados para este estudo sendo alocados em um Grupo Controle (n=14) e um Grupo Intervenção (n=16). Não houve diferença estatisticamente significativa nos parâmetros clínico-demográficos entre os grupos controle e intervenção. Os dois grupos apresentaram sucesso angiográfico de 100%. Não há diferença entre tempo fluoroscopia (p=.493), contraste (p=.601), número de stents (p=.228) e diâmetro torácico entre os dois grupos. Observa-se redução no produto dose/área (p=.046) e no kerma ar total (p=.004) no Grupo Intervenção quando comparado ao Grupo Controle. **Conclusão:** A implementação de um protocolo de redução de doses de radiação mostrou-se eficaz com resultados angiográficos semelhantes ao final dos procedimentos.

Descritores: Doença da artéria coronariana; Angioplastia; Radiação; Doses de radiação

ABSTRACT

Introduction: The aging of the population and the high incidence of comorbidities associated with coronary artery disease have made percutaneous intervention an increasingly used therapy. In this context, the risk of ionizing radiation on the human body is widely known. However, it is known that the risk of injury is directly influenced by the dose to which individuals are exposed and strategies to reduce this risk are of broad interest in the intervention area. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of the implementation of a protocol for radiation dose reduction in percutaneous coronary intervention. **Methods:** From may of 2018 and may of 2019 patients referred to the hemodynamics sector to be submitted to elective percutaneous transluminal coronary angioplasty from a single vessel were randomly allocated into 2 groups (reduction or control protocol). The following data were collected at the end of the procedure: total fluoroscopy time (min), Kerma in air (mGy) and dose / area product (mmGy²). The efficacy of the protocol was defined by a statistically significant reduction of the radiation dose used (Kerma in the air) with angiographic success at the end of the procedure. Data were analyzed using the STATA 14.0 program (StataCorp LP, College Station, TX, USA). The normal distribution of the sample was assessed using the Shapiro-Wilk Test. Numerical variables were compared between the two groups using the Wilcoxon test. The associations between categorical variables were assessed using the chi-square test. Multiple linear regression was used to evaluate the association between response parameters (dose / area and total air kerma) and clinical factors. For all tests, a significant p-value was considered when less than or equal to 0.05. **Results:** A total of 30 individuals (19 males) aged 53-87 years (mean: 69.33 ± 8.59) were recruited for this study being allocated to a Control Group (n = 14) and an Intervention Group (n = 16). There was no statistically significant difference in the clinical-demographic parameters between the control and intervention groups. Both groups had 100% angiographic success. There was no difference between fluoroscopy time (p = .493), contrast (p = .601), stent numbers (p = .228) and thoracic diameter between the two groups. There was a reduction in the dose / area (p = .046) and total air kerma (p = .004) in the Intervention Group when compared to the Control Group. **Conclusion:** The implementation of a radiation dose reduction protocol was shown to be effective with similar angiographic results at the end of the procedures.

Keywords: Coronary artery disease; Angioplasty; Radiation; Radiation dosage

Data de submissão: 10/01/2020

Data de aceite: 21/08/2020

Correspondência:

João Ricardo Antunes Marcos

Serviço de Cirurgia Vascular Intervencionista do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 3º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: jricardoam@terra.com.br

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população e a alta incidência de comorbidades associadas a doença arterial coronariana tornou a intervenção percutânea uma terapêutica fundamental nesta doença. Para realização de tal procedimento faz-se necessário o uso de doses consideráveis de radiação ionizante, a qual impõe riscos ao paciente e à equipe de saúde envolvida¹⁻². Este tipo de radiação, aqui representado pelos raios-X, no processo de formação da imagem são capazes de atingir a matéria resultando em efeitos diretos e indiretos. Um fóton de raio-X pode atingir um átomo, sendo esse, removido do feixe primário e dando origem a formação da imagem. Seu impacto é capaz de ionizar o átomo, gerando um elétron livre, o que origina uma faixa curta de cerca de 30 eventos ionizantes secundários. Neste processo o balanço energético, resulta na liberação de um fóton de menor energia, cuja direção é angulada, justificando a dispersão da radiação. Em ambos os casos este evento causa danos físicos e químicos às células. O resultado biológico traduz-se em efeitos a curto e longo prazo¹.

Nesse contexto, os efeitos determinísticos, vistos a curto prazo, são representados principalmente por lesões de pele e algumas vezes sobre o sistema hematopoético. Já os efeitos estocásticos, manifestados a longo prazo, principalmente, por neoplasias, ainda são pouco conhecidos no tocante ao risco individual. Contudo, sabe-se que esse risco é diretamente proporcional a dose de radiação, não havendo todavia, uma dose absolutamente segura.

Sabemos ainda, que a exposição é cumulativa, e que não existe fenômeno de diluição ao longo do tempo¹⁻². Como o risco de lesões pela radiação é influenciado pela dose de radiação a que os indivíduos são expostos, estratégias de redução desta dose são de amplo interesse na área de intervenção. Assim, avanços tecnológicos têm sido realizados nos aparelhos de angiografia para possibilitar tal redução, sendo um deles a possibilidade de gravação da fluoroscopia. Isso porque, esta gera cerca de um quinto da exposição à radiação quando comparado a cineangiografia³⁻⁴.

Estratégias como essas, de redução da dose de radiação, são utilizadas na prática diária e em estudos observacionais e mostra a possibilidade de redução significativa desta dose. Contudo, não existem até o momento estudos prospectivos avaliando protocolos pré-definidos que possam minimizar a exposição. Este estudo propõe-se a analisar, de modo prospectivo, se o uso de um novo protocolo pode ser efetivo na redução de dose de radiação ionizante¹⁻⁴.

OBJETIVO

Avaliar a eficácia e segurança de um novo protocolo de redução de dose em intervenção coronariana percutânea.

MÉTODOS

Desenho do estudo

O presente estudo trata de uma intervenção, prospectiva, randomizada, aberta e unicêntrica. Durante os meses de maio de 2018 e maio de 2019, os pacientes encaminhados ao setor de hemodinâmica, do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, para serem submetidos à angioplastia transluminal coronariana percutânea eletiva ou *ad-hoc*, de um único vaso, foram selecionados para participar do estudo. Estes concordaram previamente e preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido realizado de acordo com a Declaração de Helsinki, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IAMSPE.

Os pacientes primeiramente foram separados em dois grupos distintos e cada um foi alocado, randomicamente, para intervenção convencional ou sob protocolo de redução de dose de radiação.

Os procedimentos foram realizados com o aparelho Axiom-Artis (Siemens Healthcare GmbH - Henkestrasse 127, 91052 Erlagen - Alemanha). O protocolo de redução de radiação consistia na aquisição de uma imagem basal do vaso com cineangiografia a 15 frames/segundo. Já as imagens subsequentes foram gravações da fluoroscopia realizada a 7,5 frames/segundo. Ao

final do procedimento uma imagem de controle foi obtida com cineangiografia a 15 frames/segundo.

Os procedimentos foram realizados por apenas três médicos cardiologistas intervencionistas com experiência de mais de 5 anos na área e mais de 250 procedimentos/ano.

Antes do procedimento dados de característica basal dos pacientes (idade, comorbidades, complexidade das lesões, peso, altura, diâmetro do tórax) foram coletados. Ao final do procedimento foram registrados os seguintes dados: tempo total de fluoroscopia (min), Kerma no ar (mGy) e produto dose/área (mmGy^{m²}). A eficácia do protocolo será definida por uma redução estatisticamente significativa da dose de radiação utilizada (Kerma no ar) com sucesso angiográfico ao final do procedimento.

Desfecho primário

O desfecho primário deste estudo será o Kerma no ar e o produto dose/área.

Crítérios de inclusão

Serão incluídos pacientes maiores de 18 anos de idade, encaminhados ao setor de hemodinâmica para angioplastia eletiva ou “ad hoc”.

Crítérios de não inclusão

Não serão incluídos no estudo os menores de 18 anos, oclusões crônicas totais e pacientes com proposta de angioplastia de mais de um vaso na mesma ocasião.

Análise estatística

Os formulários de coleta de dados foram editados após checagem de dados faltantes e inacurácias no preenchimento. Programas de limpeza de dados foram desenvolvidos a fim de avaliar inconsistências nos dados e preparar o banco de dados para as posteriores análises. Os dados foram analisados através do programa STATA 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Tabelas de frequências foram utilizadas para as análises descritivas. A distribuição normal da amostra foi avaliada através do Teste Shapiro-Wilk. As variáveis numéricas foram comparadas entre os dois grupos através do teste Wilcoxon. As associações entre variáveis categóricas foram avaliadas através do teste qui-quadrado. A regressão linear múltipla

foi utilizada para avaliar a associação entre parâmetros de resposta (produto dose/área e kerma ar total) e fatores clínicos. Para todos os testes, foi considerado um valor de p significativo quando menor ou igual a 0,05.

RESULTADOS

Um total de 30 indivíduos (19 homens) com idade entre 53 e 87 anos (média: 69.33±8,59 anos) foram recrutados para este estudo, sendo alocados em um grupo controle (n=14) e um grupo intervenção (n=16). A tabela 1 mostra as características clínico-demográficas destes pacientes.

Tabela 1: Características clínico-demográficas de acordo com o grupo

| | Grupo controle n (%) | Grupo intervenção n (%) |
|-------------------|-------------------------|----------------------------|
| Sexo | | |
| Masculino | 8 (57,14) | 11 (68,75) |
| Feminino | 6 (42,86) | 5 (31,25) |
| Idade | | |
| 53 – 64 anos | 2 (14,29) | 5 (31,25) |
| 65 – 74 anos | 8 (57,14) | 8 (50,00) |
| ≥75 anos | 4 (28,57) | 3 (18,75) |
| Via radial | | |
| Sim | 1 (7,14) | 1 (6,25) |
| Não | 13 (92,86) | 15 (93,75) |
| DMNID | | |
| Sim | 4 (28,57) | 5 (31,25) |
| Não | 10 (71,43) | 11 (68,75) |
| DMID | | |
| Sim | 2 (14,29) | 1 (6,25) |
| Não | 12 (85,71) | 15 (93,75) |
| DLP | | |
| Sim | 11 (78,57) | 8 (50,00) |
| Não | 3 (21,43) | 8 (50,00) |
| Tabagismo | | |
| Sim | 3 (21,43) | 5 (31,25) |
| Não | 11 (78,57) | 11 (68,75) |
| HAS | | |
| Sim | 13 (92,86) | 14 (87,50) |
| Não | 1 (7,14) | 2 (12,50) |
| DRC | | |
| Sim | 2 (14,29) | 1 (6,25) |
| Não | 12 (85,71) | 15 (93,75) |
| Sucesso | | |
| Sim | 30 (100,00) | 30 (100,00) |
| Não | 0 (0,00) | 0 (0,00) |
| Total | 30 (100,00) | 30 (100,00) |

DLP: Dislipidemia; **DMID:** Diabetes melito insulino-dependente; **DMNID:** Diabetes melito não insulino-dependente; **HAS:** Hipertensão arterial sistêmica; **DRC:** Doença renal crônica

O teste qui-quadrado indica que não houve diferença estatisticamente significativa nos parâmetros clínico-demográficos entre os grupos controle e intervenção para sexo ($p=0,510$), idade ($p=0,522$), via radial ($p=0,922$), DMNID ($p=0,873$), DM ID ($p=0,464$), dislipidemia ($p=0,105$), tabagismo ($p=0,544$), HAS ($p=0,626$)

e DRC ($p=0,464$). Os dois grupos apresentaram sucesso angiográfico de 100%.

O teste de Shapiro-Wilk indica distribuição normal para as variáveis tempo, contraste, stents, peso, diâmetro do tórax, dose/área e kerma. A tabela 2 mostra o comparativo de tais parâmetros entre o grupo controle e o grupo intervenção.

Tabela 2: Comparativo variáveis contínuas entre grupos controle e intervenção

| | Grupo controle | Grupo intervenção | p-valor |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------|
| | média±dp (mediana) | média±dp (mediana) | |
| Tempo fluoroscopia (min) | 17.80±14.80 (12.30) | 12.88±9.03 (10.80) | 0.4926 |
| Contraste (ml) | 149.64±97.93 (115.00) | 116.88±37.59 (100.00) | 0.6008 |
| “Stents” (n) | 1.71±1.07 (1.00) | 1.25±0.44 (1.00) | 0.2281 |
| Peso (Kg) | 70.00±12.72 (68.00) | 81.44±13.39 (83.50) | 0.0209 |
| Diâmetro torax (cm) | 105.00±8.21 (103.50) | 104.56±11.54 (108.00) | 0.7548 |
| Produto Dose/Área (mcGym ²) | 12835.35±14590.70 (7632.60) | 5526.51±4178.75 (4863.80) | 0.0460 |
| Kerma Ar Total (mGy) | 2880.57±2757.75 (1824.50) | 1036.81±823.28 (985.50) | 0.0041 |

O teste Wilcoxon indicou que não houve diferença entre tempo de fluoroscopia ($p=0,493$), quantidade de contraste ($p=0,601$), número de stents ($p=0,228$) e diâmetro torácico entre os dois grupos. Observou-se redução no produto dose/área ($p=0,046$) e no kerma ar total ($p=$

$0,004$) no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle. A tabela 3 mostra o resultado da regressão linear múltipla para o produto dose/área em relação ao grupo de estudo ajustada para peso e diâmetro torácico.

Tabela 3: Regressão linear uni e multivariada para fatores associados ao produto dose/área

| Regressão linear múltipla | | |
|---------------------------|--------------------------------|-------|
| Grupo | Coefficiente (95%IC) | p |
| Controle | Referência: | ---- |
| Intervenção | -11257.02 (-20516.0; -1998.03) | 0.019 |
| Peso | 328.58 (-105.19; 762.35) | 0.132 |
| Diâmetro torácico | -434.39 (-994.62; 125.84) | 0.123 |
| Constante | 35445.90 | |

A regressão linear múltipla ajustada para peso e diâmetro torácico indica associação estatisticamente significativa entre produto dose/área e grupo em estudo. O grupo intervenção apresenta redução no produto dose/área quando comparado ao grupo controle ($p=0,019$).

A tabela 4 mostra o resultado da regressão linear múltipla para kerma ar total

em relação ao grupo de estudo ajustada para peso e diâmetro torácico.

A regressão linear múltipla ajustada para peso e diâmetro torácico indica associação estatisticamente significativa entre kerma ar total e grupo em estudo. O grupo intervenção apresenta redução em kerma ar total quando comparado ao grupo controle ($p=0,003$).

Tabela 4: Regressão linear uni e multivariada para fatores associados a kerma ar total

| Regressão linear múltipla | | |
|---------------------------|--------------------------------|-------|
| Grupo | Coeficiente (95%IC) | P |
| Controle | Referência | ----- |
| Intervenção | -2727.89 (-4442.15 ; -1013.63) | 0.003 |
| Peso | 73.50 (-6.81 ; 153.81) | 0.071 |
| Diâmetro torácico | -99.44 (-203.16 ; 4.29) | 0.060 |
| Constante | 8176.54 | |

DISCUSSÃO

Após análise dos dados, pode-se observar que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os parâmetros clínico-demográficos entre os grupos, exceto no tocante ao peso. Tal diferença, contudo não invalida o estudo, já que o grupo sujeito a intervenção teve uma média de peso maior, o que poderia até desfavorecê-lo e reduzir as diferenças de dose entre os grupos analisados.

Verificou-se redução significativa no parâmetro produto dose/área no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle tanto na análise univariada, como na análise multivariada, ajustando para peso e diâmetro torácico. Existe ainda redução significativa no parâmetro kerma ar total no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle tanto na análise univariada, como na análise multivariada, ajustando para peso e diâmetro torácico.

É importante salientar ainda, que em ambos os grupos o sucesso angiográfico ao final do procedimento foi de 100%. Mostrando assim a segurança da implementação do protocolo.

Em comparação aos dados disponíveis na literatura, este estudo corrobora os achados de estudos prévios²⁻⁴. Wassef AW et al., mostrou redução de cerca de 48% da dose de radiação com a implementação de um novo protocolo². Contudo, neste caso demonstrou-se uma magnitude de efeito ainda maior com redução de mais de 64% da dose quando comparados os grupos controle e intervenção.

Essa maior redução neste estudo provavelmente está relacionada ao fato de que o protocolo utilizado envolvia além da redução dos frames/segundo na geração da imagem, também a grava-

ção da fluoroscopia, em detrimento da utilização de cineangiografia, em grande parte do procedimento.

É importante citar ainda, que a maior parte dos dados disponíveis na literatura advém de estudos retrospectivos e análises de bancos de dados, estando sujeitos a viés de seleção dos casos para implementação do protocolo²⁻⁴. Neste caso, tratou-se de uma amostra prospectiva e randomizada, uniformizando os grupos e minimizando os vieses de seleção.

CONCLUSÃO

O estudo mostrou que é factível, eficaz e seguro a implementação sistemática de um protocolo de redução de doses de radiação em laboratórios de cardiologia intervencionista.

REFERÊNCIAS

1. Partridge J. Radiation in the cardiac catheter laboratory. *Heart*. 2005; 91(12):1615–20.
2. Wassef AW, Hiebert B, Ravandi A, Ducas J, Minhas K, Vo M, et al. Radiation dose reduction in the cardiac catheterization laboratory utilizing a novel protocol. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7(5):550–7.
3. Hwang J, Lee SY, Chon MK, Lee SH, Hwang KW, Kim JS, et al. Radiation exposure in coronary angiography: a comparison of cineangiography and fluorography. *Korean Circ J*. 2015; 45(15):451–6.
4. Chon MK, Chun KJ, Lee DS, Lee SY, Hwang J, Lee SH, et al. Radiation reduction during percutaneous coronary intervention: a new protocol with a low frame rate and selective fluoroscopic image storage. *Medicine*. 2017; 96(30):e7517.

Gabriela Scavacini de Freitas Monaco¹,
Ricardo Vessoni Perez¹

Resistência severa à insulina: diagnósticos diferenciais e opções terapêuticas

Severe insulin resistance: differential diagnosis and therapeutic options

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

Resistência à insulina é uma resposta metabólica inadequada à insulina endógena ou exógena e sua avaliação pode ser realizada por métodos como o Clamp Euglicêmico (padrão-ouro), índices como HOMA e necessidade diária de insulina. Características clínicas de resistência severa à insulina são sinais de hiperandrogenismo, acantose nigricans, dislipidemia e doença hepática gordurosa, diabetes melito de difícil controle e com necessidade de altas doses de insulina. É representada por doenças que cursam com disfunção do tecido adiposo (lipodistrofias e obesidade), defeitos na sinalização da insulina e autoimunidade, mas também podem ser causada por alguns estados fisiológicos, medicamentos e doenças endócrinas. O tratamento deve ser individualizado e direcionado à causa de base quando identificada, tendo como pilar as mudanças no estilo de vida e medicamentos que melhorem a resistência à insulina.

Descritores: Diabetes; Insulina; Resistência à insulina; Lipodistrofia

ABSTRACT

Insulin resistance is an inadequate metabolic response to endogenous or exogenous insulin and its assessment can be performed by methods such as the Euglycemic Clamp (gold standard), indices such as HOMA and daily insulin requirement. Clinical features of severe insulin resistance are signs of hyperandrogenism, acanthosis nigricans, dyslipidemia and fatty liver disease, uncontrolled diabetes requiring high insulin doses. It is represented by diseases that present with adipose tissue dysfunction (lipodystrophies and obesity), defects in insulin signaling and autoimmunity, but can also be caused by some physiological states, medications and endocrine diseases. Treatment should be individualized and based on lifestyle changes and drugs that improve insulin resistance.

Keywords: Diabetes; Insulin; Insulin resistance; Lipodystrophy

Data de submissão: 07/01/2020

Data de aceite: 21/07/2020

Correspondência:

Gabriela Scavacini de Freitas Monaco

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: gabiscavacini@hotmail.com

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

A estimativa da população com diabetes no Brasil é de 13 milhões de pessoas e o país ocupa a 4ª posição no ranking mundial. As complicações macro e microvasculares decorrentes do mau controle do diabetes melito (DM) são bem conhecidas e contribuem para aumentar o já elevado custo da doença¹. Devido ao importante impacto nos sistemas de saúde do mundo todo, muitas ações são voltadas para o diagnóstico precoce e controle adequado do DM a fim de minimizar as complicações.

A classificação do DM é baseada em sua etiologia. Diabetes tipo 1 é decorrente do estado de deficiência absoluta de insulina por destruição auto-imune da célula beta; já o diabetes tipo 2 é devido a uma perda progressiva da função da célula beta, frequentemente no contexto de resistência à insulina. Outros tipos de diabetes incluem causas genéticas, algumas doenças e uso de medicações².

Resistência à insulina é definida como uma resposta metabólica inadequada à insulina endógena ou exógena. Contudo, esse conceito não é restrito aos parâmetros do metabolismo da glicose e se aplica a qualquer atividade biológica da insulina, incluindo seus efeitos no metabolismo lipídico e proteico, função endotelial e expressão gênica³. Apesar da resistência à insulina ser uma característica comum no diabetes tipo 2, casos de Resistência Severa à Insulina (RSI) são incomuns, porém têm aumentado com a prevalência do diabetes e da obesidade⁴.

Características clínicas da resistência severa à insulina (RSI) são variáveis e dependem da sua causa. Manifestações que levam à suspeita de RSI são diabetes mellitus com necessidade de altas doses de insulina, acantose *nigricans* e acrocórdons, sinais de hiperandrogenismo (oligomenorreia ou amenorreia, infertilidade, hirsutismo), alterações no crescimento e desenvolvimento, fenótipo de lipodistrofia, dislipidemia (principalmente hipertrigliceridemia e HDL baixo) e doença hepática gordurosa não-alcoólica⁵⁻⁷.

OBJETIVOS

A presente revisão tem como objetivo ressaltar os diagnósticos diferenciais para indivíduos com diabetes melito e evidência de resistência severa à insulina, bem como ilustrar as opções terapêuticas existentes para o melhor controle da doença.

MÉTODOS

Revisão de literatura nacional e internacional, preferencialmente no período dos dez últimos anos, nas bases de dados PubMed e Scielo sobre resistência à insulina, sua epidemiologia, métodos diagnósticos, diagnósticos diferenciais e abordagem terapêutica de acordo com as principais diretrizes. As palavras-chaves utilizadas na pesquisa foram: diabetes, diabetes mellitus, insulina, resistência à insulina, lipodistrofia.

Avaliação da resistência à insulina e diagnóstico

Os métodos para avaliar a sensibilidade à insulina e a função da célula beta têm pontos fortes e limitações. O padrão-ouro para avaliar essa resistência é o chamado Clamp Euglicêmico Hiperinsulinêmico, em que é feita infusão de insulina até uma determinada concentração e glicose em nível necessário para manter a normoglicemia (80-90mg/dl), durante um período mínimo de 2 horas. A quantidade de glicose infundida reflete diretamente a quantidade de glicose utilizada de modo dependente da insulina⁸. Apesar de ser o melhor método para avaliação da ação da insulina, a complexidade e o custo desse procedimento não o tornam viável na prática clínica^{3,7}.

O teste de tolerância à glicose endovenosa com coletas múltiplas (*Frequently sampled intravenous glucose tolerance test - FSIVGTT*) consiste de uma infusão aguda de glicose intravenosa (0,3g/kg de glicose a 50% em 1 minuto), seguida de múltiplas coletas de glicose e insulina em um período de 3 horas, para avaliar a fração de desaparecimento da glicose por unidade de aumento na insulina plasmática⁸. É mais simples que o Clamp Euglicêmico, mas tem desvantagens principalmente nos pacientes já com déficit de secreção de insulina.

O índice HOMA-IR estima a resistência a insulina pela fórmula: insulina de jejum ($\mu\text{U/ml}$) x glicemia de jejum (mmol/L)/22,5) ou insulina de jejum ($\mu\text{U/ml}$) x glicemia de jejum (mg/dL)/405¹. Há uma forte correlação entre os valores do HOMA e a avaliação da sensibilidade à insulina com a técnica do Clamp Euglicêmico em pacientes com ou sem DM, sendo que altos valores de HOMA denotam baixa sensibilidade à insulina⁹. Considerando que a resistência à

insulina se manifesta de forma distinta entre diferentes grupos étnicos e que a população brasileira é muito miscigenada, há diferenças nos pontos de corte validados¹.

De forma prática, para os pacientes em uso de insulina, a avaliação da dose total diária pode ser um método de caracterização de resistência a insulina. Alguns definem RSI como pacientes que requerem > 200 U de insulina ao dia. No entanto, com a epidemia de obesidade e o fato de que a dose de insulina depende do peso corporal, o uso de > 200 U ao dia de insulina não é tão incomum⁷. Dessa forma, dose total diária de insulina por quilo de peso é bastante utilizada na definição de RSI. Pacientes com dose total diária de insulina entre 1 a 2U/kg/dia são considerados insulinoresistentes, aqueles com necessidade acima de 2U/kg/dia (doses muito altas) têm resistência severa à insulina¹⁰⁻¹² e acima de 3U/kg/d (doses extremamente altas) têm resistência extrema a insulina¹⁰.

Causas de resistência severa à insulina

São vários os fatores associados à RSI. A inabilidade do tecido adiposo em estocar o excesso de energia em gordura leva lipotoxicidade induzida por deposição de gordura ectópica na musculatura, fígado e pâncreas, o que implica em resistência à insulina^{6,13}. Defeitos na sinalização do receptor de insulina, síndromes endócrinas, medicamentos, condições fisiológicas, entre outras questões devem ser consideradas a fim de realizar tratamento adequado.

Anormalidades do tecido adiposo

Lipodistrofias

Lipodistrofias são um grupo heterogêneo de doenças que têm em comum deficiência seletiva de tecido adiposo na ausência de privação nutricional ou estado catabólico¹⁴. Pode ser acompanhado por desarranjos metabólicos, incluindo resistência à insulina, DM, esteatose hepática ou esteatohepatite e dislipidemia¹⁵⁻¹⁶, secundárias ao depósito ectópico de lipídeos no fígado, musculatura e outros órgãos¹⁴.

Lipodistrofias não vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV) são

doenças raras, com prevalência estimada em 1.3–4.7 casos/milhão¹⁷. São classificadas com base na etiologia (genética ou adquirida) e na distribuição da perda do tecido adiposo (generalizada ou parcial)¹⁴. Lipodistrofias generalizadas têm a ausência ou perda progressiva do tecido adiposo pelo corpo todo, os níveis de leptina são marcadamente baixos e os pacientes apresentam mais anormalidades metabólicas, com aumento na mortalidade e morbidade¹⁷⁻¹⁸. Já nas lipodistrofias parciais, a perda de gordura é mais limitada, e tipicamente afeta regiões selecionadas como membros e parte superior do corpo.

Em estudo multicêntrico¹⁹ realizado nos Estados Unidos, Brasil e Turquia, foram analisados 230 prontuários de pacientes com lipodistrofia não-HIV confirmada. As características físicas prevalentes foram aparência musculosa, veias proeminentes e perda de gordura em face (em ordem de prevalência). Dentre as características metabólicas estavam principalmente diabetes/resistência à insulina (58,3%), elevação de triglicerídeos e de alanina aminotransferase (ALT), além de pelo menos uma anormalidade orgânica, sendo a hepática a mais frequente (71,7%), seguida por renal (40,4%), cardíaca (30,4%) e pancreatite (13%).

Lipodistrofias congênitas

Lipodistrofia congênita generalizada (Síndrome Berardinelli-Seip)

Doença autossômica recessiva com deficiência quase completa de gordura desde o nascimento ou infância¹⁴. Acompanhada de musculatura proeminente, venomegalia, proeminência umbilical, hepatomegalia e esplenomegalia^{14,20}. Na infância é caracterizada por um apetite voraz, crescimento linear acelerado, idade óssea avançada ou características de acromegalia e, mais tardiamente, desenvolvimento de acantose nigricans generalizada²⁰⁻²¹.

Existem quatro subtipos da doença, divididos de acordo com as características clínicas predominantes e o gene mutado. As causas mais comuns de lipodistrofia congênita generalizada (CGL) são por mutações no AGPAT2 (CGL1) ou BSCL2 (CGL2)⁶.

Tabela 1: Lipodistrofias congênitas generalizadas

| Tipo | Características clínicas |
|------------------------|---|
| CGL1 (<i>AGPAT2</i>) | Perda da gordura metabolicamente ativa, poupando gordura com função mecânica. |
| CGL2 (<i>BSCL2</i>) | Ausência generalizada de tecido adiposo. |
| CGL3 (<i>CAV1</i>) | Baixa estatura, resistência a vitamina D, hipocalcemia e hipomagnesemia. |
| CGL4 (<i>PTRF</i>) | Miopatia, anormalidades esqueléticas, estenose do piloro e problemas na motilidade do trato gastro-intestinal, arritmias cardíacas. |

Fonte: Adaptado de ²².

Lipodistrofia parcial familiar

Grupo de doenças predominantemente autossômicas dominantes caracterizadas por perda de gordura afetando os membros e quadril. A distribuição de gordura é normal na infância e as alterações se desenvolvem próximas ou após a puberdade^{14,20}. Muitos pacientes, especialmente mulheres, têm acúmulo de gordura em face, pescoço e região intra-abdominal, resultando

em aparência cushingoide²⁰. As complicações metabólicas se manifestam logo no adulto, com risco aumentado para doença coronariana e cardiomiopatia^{14,23} e pancreatite (devido a hipertrigliceridemia, que pode ser grave)²⁰.

A causa mais comum de lipodistrofia parcial familiar (FPLD) são mutações no gene LMNA (FPLD2 ou variedade de Dunningan)⁶.

Tabela 2: Lipodistrofias parciais familiares

| Tipo | Características clínicas |
|--|--|
| FPLD1, Kobberling | Perda de gordura subcutânea dos membros e obesidade truncal. Formação de "borda palpável" entre as áreas normais e lipodistróficas. |
| FPLD2, Dunnigan (<i>LMNA</i>) Autossômica dominante | Aumento da musculatura e perda de gordura nos membros, com acúmulo de gordura na face e pescoço. |
| FPLD3 (<i>PPARG</i>) Autossômica dominante | Perda da gordura subcutânea nos membros, especificamente distal. |
| FPLD4 (<i>PLIN1</i>) Autossômica dominante | Perda da gordura subcutânea nos membros, histologicamente, com adipócitos pequenos, infiltração de macrófagos e fibrose do tecido adiposo. |
| FPLD5 (<i>CIDEA</i>) Autossômica recessiva | Perda da gordura subcutânea nos membros, com gotas lipídicas pequenas e multiloculares nos adipócitos. |
| FPLD6 (<i>LIPE</i>) Autossômica recessiva | Aumento da gordura visceral, dislipidemia, esteatose hepática, resistência a insulina e diabetes. Alguns pacientes apresentam distrofia muscular e aumento de CPK. |

Fonte: Adaptado de ²².

Outros genes envolvidos nas lipodistrofias são AKT2, PCYT1A, PIK3R1, MFN2, PSMB8, ADRA2A, sendo responsáveis por várias apresentações da doença²². AAKT é uma proteína quinase envolvida na sinalização e crescimento celular, síntese de glicogênio e transporte de glicose estimulado pela insulina. Mutações no gene AKT2 levam a defeitos na diferenciação do adipócito e na sinalização pós receptor^{22,24}, estando associadas a casos de lipodistrofia, esteato-hepatite não alcoólica e dislipidemia⁷.

Síndromes progeróides

Associadas a lipodistrofia generalizadas, são síndromes raras que podem ser autossômicas dominantes (usualmente *de novo*) ou recessivas. Apresentam diversas características marcantes e que são sugestivas de envelhecimento precoce, como alopecia, alterações esclerodermáticas da pele, com atrofia e pigmentação cutânea, osteoporose, baixa massa muscular, baixa estatura, mandíbula pequena, alterações dentárias, rigidez articular, entre outros²⁵.

Lipodistrofias adquiridas

Podem ocorrer na associação com doenças autoimunes, condições inflamatórias, irradiação corporal prévia e uso de medicações.

Lipodistrofia adquirida generalizada (Síndrome de Lawrence)

Mais comum em mulheres (3:1)^{14,26}, frequentemente associada a doenças autoimunes e complicações metabólicas¹⁴. Há distribuição normal de gordura ao nascer e a perda de gordura generalizada ocorre progressivamente, com início na infância ou na adolescência, afetando grandes áreas, especialmente face e extremidades (incluindo palmas e solas)^{14,20}.

Lipodistrofia adquirida parcial (Síndrome de Barraquer-Simons)

Mais frequente em mulheres (4:1), usualmente inicia na infância ou adolescência¹⁴, com relatos de aparecimento na quarta ou quinta décadas de vida^{20,27}. A perda de gordura segue um padrão crânio-caudal e afeta progressivamente a face, pescoço, ombros, braços e tronco, poupando as extremidades inferiores, podendo ocorrer acúmulo em abdome inferior, glúteos e pernas^{14,20}. Complicações metabólicas são menos comuns que as demais causas de lipodistrofias e a principal causa de morbidade é a doença renal crônica, devido a sua associação com a glomerulonefrite membranoproliferativa. As complicações metabólicas são incomuns^{8,14}.

Lipodistrofia relacionadas ao HIV

É caracterizada pela perda seletiva da gordura subcutânea na face e extremidades e, em alguns pacientes leva ao acúmulo de gordura ao redor do pescoço, região dorsocervical (giba), intra-abdominal e ginecomastia^{7,22,28}. É associada com resistência à insulina e suas complicações metabólicas, como DM, hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL⁷.

O vírus HIV induz disfunção do tecido adiposo por aumento dos componentes da matriz extracelular, o que leva a fibrose do tecido. Como consequência, ocorre redução da adipogênese, disfunção do tecido adiposo e aumento da inflamação. Além da ação viral, a terapia anti-retroviral também está envolvida no fenótipo lipodistrófico²⁹ e é associada ao desenvolvimento de diabetes nos indivíduos vivendo com HIV²⁸. Tem sido associada com o uso de inibidores da

protease (incluindo ritonavir), primeira geração de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (estavudina e zidovudina) e menos comum com os de nova geração, como o tenofovir²⁸.

Obesidade

Obesidade é definida na idade adulta como um índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 30 kg/m² e é um estado de fornecimento excessivo de calorias em relação ao gasto energético³⁰. Está fortemente associada com uma resposta inflamatória crônica¹³, que leva a desarranjos metabólicos³¹. O acúmulo de gordura ectópica ocorre comumente como o resultado de uma expansão insuficiente do tecido adiposo frente ao excesso de lipídios disponíveis³¹⁻³² e evidências demonstraram associação entre o conteúdo lipídico no tecido muscular com a resistência sistêmica à insulina^{31,33-34}. Esses efeitos compartilham muitas características das demais causas menos comuns de resistência à insulina⁶.

Defeitos na sinalização da insulina

Defeitos no receptor de insulina

São doenças decorrentes de mutações autossômicas recessivas no gene do receptor de insulina. Compreendem um espectro fenotípico que varia da doença severa na Síndrome de Donohue (também chamada de leprechaunismo) a casos moderados como na Síndrome de Rabson-Mendenhall^{7,18}.

Síndrome de Donohue

É apenas vista em bebês, com sobrevida em geral de 1 ano. Caracterizado por resistência severa à insulina, com hiperinsulinemia associada a hipoglicemia de jejum e hiperglicemia pós-prandial, retardo do crescimento intrauterino e pós-natal graves, hipotonia e retardo no desenvolvimento, características faciais dismórficas (olhos “globulares”, orelhas grandes e micrognatia), acompanhada de acantose nigricans, organomegalia e sinais de hiperandrogenismo feminino e masculino^{7,18}.

Síndrome de Rabson-Mendenhall

Ocorre em geral na infância, com espectro menos grave do que a síndrome de Donohue. Há resistência severa à insulina, ocasionando diabetes mellitus com ou sem cetoacidose, acantose nigricans, desenvolvimento anormal

da dentição e unhas, pseudopuberdade precoces e achados que podem variar de grave atraso no crescimento e dificuldade intelectual a crescimento e desenvolvimento normais^{7,18}. Em geral na segunda década aparecem complicações microvasculares, sendo as complicações da hiperglicemia de longa data a principal causa de morte¹⁸.

Síndrome de resistência à insulina tipo A

Caracterizada por hiperandrogenismo (hirsutismo, acne e amenorreia) e sinais de resistência à insulina (acantose e diabetes), porém sem obesidade. Em geral ocorre durante a puberdade e se assemelha a síndrome dos ovários policísticos, contudo, homens podem ser afetados. A resistência a insulina é menos grave do que a das demais síndromes, em geral sem complicações cognitivas e no crescimento^{6-7,18}.

Anticorpos anti-receptor de insulina (Síndrome de resistência à insulina tipo B)

Representada pela síndrome de resistência a insulina tipo B, é uma causa muito rara de doença autoimune causada por produção de anticorpos anti-receptor de insulina. Os auto-anticorpos agem como agonistas parciais – em baixas concentrações levam a resposta hipoglicemiante, ao passo que em altas concentrações resulta em resposta celular reduzida à insulina, com hiperglicemia refratária³⁵. Em geral afeta mulheres de meia idade, porém pode afetar homens e indivíduos mais jovens⁷. Tipicamente apresenta-se com estado hipercatabólico, perda ponderal dramática, hiperglicemia com necessidade de altíssimas doses de insulina, além de acantose nigricans disseminada que envolve região periocular, perioral e labial^{6,7,35}. Apresentações menos comuns incluem hipoglicemia e virilização na mulher³⁵.

Outras causas para resistência à insulina

Medicamentos

Diferentes medicamentos são associados a alterações no metabolismo da glicose por meio de diminuição da secreção ou da ação da insulina. As principais medicações que contribuem para a resistência à insulina são os glicocorticoides,

inibidores da protease, antipsicóticos atípicos e inibidores da calcineurina^{1,4,36}.

Agentes terapêuticos sem pacientes hospitalizados são associados à resistência à insulina e necessidade de altas doses de insulina para o adequado manejo glicêmico, entre eles catecolaminas, imunossupressores (tacrolimos e sirolimos), octreotida, medicações oncológicas, agentes anestésicos (isoflurano), medicações diluídas em emulsões lipídicas (propofol), além da terapia nutricional parenteral e enteral³⁷.

Doenças endócrinas

Várias doenças endócrinas também são associadas à resistência a insulina, como acromegalia, glucagonoma, tireotoxicose, síndrome de Cushing e feocromocitoma⁴.

Causas fisiológicas

Estados fisiológicos também estão relacionados ao desenvolvimento ou piora da resistência a insulina, como puberdade, gestação, avanço da idade e estresse severo (trauma, cirurgias, sepse, cetoacidose diabética)⁷.

Lipohipertrofia relacionada à insulina

Lipohipertrofia nos locais de administração repetida de insulina é uma complicação conhecida do tratamento com insulina. Está relacionada principalmente à aplicação em áreas restritas³⁸. Parece ser um resultado da ação lipogênica da insulina, não relacionada ao trauma do tecido pela injeção. Leva a piora da absorção e da ação da insulina e é muitas vezes manejado com o aumento das doses de insulina, o que implica em maior variabilidade glicêmica e piora no controle da glicose pós-prandial³⁹.

Em estudo realizado por Barola et al.⁴⁰, é relatado que a aplicação de insulina em áreas maiores, uso de insulinas de absorção rápida e fracionamento da dose resultam em menor acúmulo de insulina no tecido subcutâneo e poupam os adipócitos da ação lipogênica da insulina. A rotação das áreas de injeção tem o maior impacto na redução da lipohipertrofia.

Resistência subcutânea a insulina

É uma síndrome rara caracterizada por resistência severa à insulina subcutânea, com sensibilidade normal intravenosa, que

acarreta dificuldade no controle glicêmico e múltiplas internações por cetoacidose diabética. São poucos os casos descritos na literatura. Na maior parte são mulheres jovens com diabetes insulino-dependente. A fisiopatologia é desconhecida, porém especula-se a possibilidade de degradação excessiva ou sequestro da insulina no tecido subcutâneo⁴¹.

Síndrome de resistência severa a insulina tipo C

Composta pela tríade de hiperandrogenismo, resistência severa à insulina e acantose nigricans, a síndrome HAIR-AN é chamada por alguns de síndrome de resistência severa a insulina tipo C e é considerada uma variante da síndrome de resistência severa a insulina tipo A^{7,42}. Contudo, pacientes com HAIR-AN costumam ser obesas e o grau de obesidade parece determinar significativamente o grau de resistência à insulina⁴². É considerado também um subconjunto da síndrome dos ovários policísticos e pode ser encontrada em cerca de 1 a 3% das mulheres com hiperandrogenismo⁴³⁻⁴⁴. Os ovários dessas pacientes frequentemente demonstram hipertecose estromal e o nível de hiperandrogenismo leva muitas vezes à suspeita de neoplasia produtora de andrógenos⁴².

Tratamento

O tratamento deve ser direcionado e se possível destinado a corrigir a causa de base⁷. É, portanto, extremamente importante ter em mente os diagnósticos diferenciais diante de pacientes com RSI.

Pseudoresistência à insulina, causada por má aderência à terapia, técnica inadequada de administração e armazenamento de insulina, devem ser descartadas sempre antes de modificar ou intensificar qualquer terapia⁴. Ao se tratar de causa medicamentosa, é necessário avaliar a possibilidade de descontinuar tais agentes ou trocar para outras medicações com menor ação hiperglicemiante^{4,36}.

O uso de insulina nos pacientes com diabetes tipo 2 é comum a fim de atingir as metas estabelecidas para o tratamento. Isso é racional para pacientes com diabetes tipo 2 magros, insulino-dependentes e sensíveis à insulina exógena, porém ignora a fisiopatologia do diabetes tipo

2 e o ganho de peso relacionado à terapia com insulina. O resultado é em um ciclo vicioso de controle metabólico inadequado, aumento das necessidades de insulina e mais ganho de peso⁴⁵⁻⁴⁶. Evidências recentes suportam a efetividade das combinações de insulina com outras medicações que não levam a ganho ponderal.

Mudanças no estilo de vida

Intervenções no estilo de vida, com inclusão de aconselhamento nutricional e atividade física, são eficazes e seguras para a melhora do controle glicêmico nos pacientes com diabetes tipo 2, reforçado por estudos como o Look AHEAD. Diante disso, é recomendada como terapia de primeira linha no diagnóstico e como terapia adjuvante nos pacientes que necessitam de medicamentos para controle glicêmico ou cirurgia metabólica⁴⁵.

Dentre as intervenções alimentares, a dieta mediterrânea parece ser a de maior impacto no controle glicêmico e na redução de hemoglobina glicada (HbA1c)^{45,47}. Exercícios aeróbios, de resistência e a combinação de ambos são eficazes em reduzir a HbA1c. Sua realização deve ser encorajada e a modalidade e intensidade devem respeitar as condições clínicas do paciente, como doenças cardiovasculares, retinopatia não controlada, nefropatia e neuropatia grave⁴⁵. A associação de mudança dietética para perda ponderal com atividade física melhora a hiperglicemia com maior eficácia do que essas intervenções isoladamente^{45,48}.

Há pouca evidência sobre a efetividade da dieta e do exercício físico no manejo dos pacientes com lipodistrofias. A restrição energética é normalmente recomendada para reduzir o acúmulo ectópico de gordura e melhorar as anormalidades metabólicas, como redução níveis de triglicerídeos e de glicose, porém devido à deficiência de leptina (absoluta ou relativa), há estímulo do apetite e consequente padrão hiperfágico, e a dieta restritiva se tornam um desafio^{14,25}. Em geral é recomendada dieta balanceada em macronutrientes, com 50-60% de carboidratos, 20-30% de gordura e aproximadamente 20% de proteína^{14,25}, restrição de carboidratos simples, preferência por

carboidratos complexos e com alto teor de fibras por gorduras monoinsaturadas e de cadeia longa (ômega-3)¹⁴. Outras recomendações são dieta restrita em gorduras (<15% do consumo total diário) nos casos de hipertrigliceridemia severa e pancreatite aguda^{14,22}, e abstenção do uso de álcool, devido ao risco de desenvolvimento de esteato-hepatite não alcoólica²². A atividade física traz melhora metabólica e deve ser encorajada em todos os pacientes com lipodistrofia na ausência de contraindicações específicas¹⁴. Contudo, devem-se evitar exercícios extenuantes em pacientes com cardiomiopatia, esportes de contato naqueles com hepatoesplenomegalia severa e nos pacientes com lipodistrofia congênita generalizada com lesões ósseas líticas¹⁴.

Insulinas concentradas

Quando a dose de insulina requerida para o adequado controle glicêmico excede 100U para a administração por seringa e 60-80U por caneta, a efetividade da insulina U-100 é prejudicada, torna-se inconveniente e pouco prática, visto que há necessidade de múltiplas injeções por dose. Pode ocorrer dor na aplicação e a absorção nem sempre são adequadas¹⁰. Vantagens das insulinas concentradas são: redução do volume injetado, menor número de injeções, menos dor no local da aplicação, a possibilidade de administrar maiores doses mais facilmente, farmacocinética e farmacodinâmica diferenciadas, com duração da ação mais prolongada. Para administração em bomba de insulina, há a possibilidade de taxas basais e bolus máximos maiores, preenchimento menos frequente dos reservatórios e possivelmente dispositivos menores no futuro⁴⁹.

A U-500 é cinco vezes mais concentrada que a U-100. Seu início de ação é similar ao da insulina regular U-100 (aproximadamente 30 a 45 minutos), devendo ser administrada pelo menos 30 minutos antes da refeição. O pico de ação é entre 4 a 6 horas e tem duração de 12 a 14 horas, similar à insulina NPH^{4,10}. Pode ser associada ou não à insulina basal e pode ser dividida em 2 a 3 doses pré-refeição, além do uso em sistema de infusão contínua de insulina¹⁰. Vários estudos mostraram melhora significativa no controle glicêmico de pacientes com RSI quando foram trocados do regime de múltiplas doses de insulina (MDI) com U-100 para U-500^{4,50-51}, sem

diferença nas taxas de hipoglicemia, porém foi associado a aumento no peso e na dose total diária de insulina⁵². Formulações concentradas de insulina Degludeca U-200, insulina Glargina U-300 e insulina Lispro U-200 são disponíveis e permitem injeções com menor volume também. A Glargina U-300 é associada com menor risco de hipoglicemia comparado com a U-100, mas requer dose maior (cerca de 10-14%) para eficácia equivalente^{45,53-54}.

Pacientes com lipodistrofia podem se beneficiar das preparações concentradas quando há necessidade de altas doses de insulina e deve-se ter em mente de que a cinética das insulinas de longa duração (Degludeca e Glargina) pode ser alterada na administração em áreas lipodistróficas^{10,14,55}. Na lipodistrofia generalizada, os pacientes podem requerer administração de insulina via intramuscular pela falta de gordura subcutânea¹⁴.

Metformina

A metformina é a primeira medicação a ser iniciada no diagnóstico do diabetes tipo 2, a menos que haja contraindicação, associada a mudança no estilo de vida⁴⁵. Tem segurança e eficácia comprovadas, bem como um efeito favorável sobre o peso^{4,56}. O estudo duplo-cego HOME (Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects) randomizou 390 pacientes com diabetes tipo 2 em tratamento intensivo com insulina, para receber terapia combinada com metformina 850mg três vezes ao dia ou placebo. Seus resultados mostraram que a metformina foi associada a uma redução de 10% na dose total diária de insulina, com melhor controle glicêmico, menor ganho de peso e pequena redução no colesterol LDL⁵⁷.

Para os pacientes com lipodistrofia, os dados sobre os efeitos da metformina na melhora da resistência à insulina advêm de estudos com pacientes com lipodistrofias relacionadas ao HIV⁵⁸. Apesar de ser amplamente recomendada e utilizada quando há o diagnóstico de DM na lipodistrofia¹⁴, pode agravar a perda de gordura em tecidos periféricos, devendo ser usada com cuidado nos pacientes com lipoatrofia^{58,59}.

Tiazolinedionas

Classe de medicação que melhora a sensibilidade a insulina por ligar e ativar a

transcrição nuclear do PPAR gama, responsável por regular a diferenciação do adipócito, manutenção e sobrevivência e promover a produção de adiponectina⁵⁸.

A pioglitazona, atual representante das tiazolinedionas, foi eficaz em reduzir as doses de insulina em pacientes com diabetes tipo 2 que eram pouco controlados com a insulinoterapia⁶⁰ e estudos recentes mostraram ser uma opção de terapia adjunta⁶¹⁻⁶². Tem efeito na melhora do perfil lipídico por redução dos triglicerídeos e benefício cardiovascular⁶³. Contudo, tanto a pioglitazona quando a insulina têm desvantagens pelo aumento na retenção hídrica e a combinação de ambas levou a um aumento de casos com insuficiência cardíaca no estudo PROactive^{61,64}.

É um tratamento a ser considerado com melhora nas complicações metabólicas das lipodistrofias parciais, porém recomenda-se o uso com cautela em indivíduos com lipodistrofia generalizada¹⁴. A pioglitazona parece ser mais eficaz do que a metformina no tratamento dos pacientes com lipodistrofia parcial familiar quanto à melhora da resistência à insulina, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, além das comorbidades relacionadas (síndrome dos ovários policísticos e esteatohepatite)⁵⁸. Na lipodistrofia relacionada ao HIV, a pioglitazona melhorou o controle pressórico, o perfil lipídico e a resistência à insulina, com melhora também na lipoatrofia dos membros^{58,65}.

Agonistas do receptor de GLP-1

Os agonistas do receptor de GLP-1 aumentam a secreção de insulina a partir da elevação da glicemia e melhoram o controle glicêmico mesmo em pacientes insulino-pênicos, visto que reduzem a secreção de glucagon e retardam o esvaziamento gástrico, aumentando a saciedade e postergando absorção de carboidratos, com bom impacto sobre o peso^{46,52}. A combinação de insulina basal com agonista do receptor de GLP-1 tem uma eficácia alta, e evidências recentes mostraram seus benefícios sobre a HbA1c, com controle do ganho de peso e menor taxa de hipoglicemia quando comparado com regimes de insulinização intensiva^{45,66-67}. Em estudo pequeno realizado por Lane et al. a adição de liraglutida 1.2 ou 1.8 mg ao dia à terapia com

altas doses de insulina U-500 resultou em melhora significativa do controle glicêmico, redução da necessidade diária de insulina e redução do peso em obesos insulino-resistentes com diabetes tipo 2, sem aumento da hipoglicemia⁴⁶. Combinações fixas de insulina e agonistas do receptor de GLP-1 estão disponíveis e podem reduzir o número de injeções comparado com a administração dessas medicações separadamente⁴⁵.

Inibidores do cotransportador de sódio-glicose (iSGLT2)

Os iSGLT2 podem ser combinados à terapia com insulina e são associados a melhor controle glicêmico⁴⁵. Em metanálise, o tratamento com inibidores de SGLT2 associado à insulinoterapia mostrou benefícios significantes quando comparado com placebo. Houve redução de HbA1c, da glicemia de jejum, do peso corporal e da dose de insulina necessária, sem aumento no risco de hipoglicemia⁶⁸. Os resultados foram similares entre os diferentes representantes comerciais dessa classe⁶⁹⁻⁷¹. Dependendo da HbA1c de base, do perfil glicêmico e da resposta individual, é recomendado ficar atento à necessidade de redução da dose de insulina quando associar essa medicação para prevenir hipoglicemia⁴⁵.

Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP-4)

É uma classe de medicamentos que prolongam a atividade do GLP-1 endógeno ao inibir a atividade da DPP-4, enzima responsável pela sua degradação, aumentando a secreção de insulina e reduzindo a de glucagon^{4,45}. Têm eficácia moderada em reduzir a glicemia, são bem tolerados e possuem efeito neutro no peso⁴⁵. Todos os representantes desta classe foram estudados em associação à terapia insulínica, porém não há estudos em pacientes com RSI⁴. Em metanálise que avaliou efeitos da combinação de iSGLT2 com insulina em comparação a inibidores da DPP4 com insulina, a combinação com iSGLT2 apresentou maior redução na HbA1c, além de vantagem sobre o peso corporal⁷².

Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica é altamente efetiva na melhora do controle glicêmico e pode levar à remissão da doença, com efeitos que podem

ser sustentados por pelo menos 5 anos⁴⁵. Há séries que relatam casos em que foi possível descontinuar a insulina regular U-500 em altas doses após o procedimento e pode ser considerada nos pacientes com resistência severa à insulina e obesidade¹⁰. É recomendada como opção para pacientes adultos com diabetes tipo 2 e IMC acima de 40 kg/m² ou com IMC entre 35 kg/m² a 39,9 kg/m² que não alcançam perda de peso sustentada ou melhora nas comorbidades com os métodos não cirúrgicos⁴⁵.

Metreleptina

A leptina é um hormônio produzido pelos adipócitos brancos e correlaciona positivamente com a adiposidade, promovendo saciedade e redução da ingestão calórica. Também tem ações benéficas na redução da gliconeogênese hepática e do tecido adiposo, além de aumentar a utilização de glicose pela musculatura esquelética e proteger os tecidos da lipotoxicidade⁵⁸.

A metreleptina é um análogo recombinante do hormônio leptina. É indicada nos Estados Unidos como tratamento adjunto à dieta como terapia de reposição para tratar as complicações da deficiência de leptina nos pacientes com lipodistrofias generalizadas congênita ou adquiridas. Também é aprovada no Japão e alguns países da Europa, inclusive para algumas formas de lipodistrofia parcial²⁵, mas não é aprovada e comercializada no Brasil. Tem

efeitos na redução da hiperfagia, na melhora do controle glicêmico, da hipertrigliceridemia e da esteatose hepática¹⁴. É recomendada redução de dose de insulina em até 50% nos pacientes com diabetes bem controlados, com relato de pacientes jovens em que foi possível descontinuar a terapia com insulina^{14,73}. Nos pacientes com lipodistrofia parcial, pode ser considerada quando há níveis baixos de leptina (< 4 ng/ml) e com complicações metabólicas severas, como HbA1c > 8% e/ou triglicérides > 500mg/dl¹⁴.

CONCLUSÃO

A resistência à insulina é a base fisiopatológica do diabetes tipo 2 e tem impacto importante nos sistemas de saúde do mundo todo devido às complicações associadas. Para um controle adequado da doença é necessário diagnóstico precoce e tratamento individualizado. É importante atentar às características e condições clínicas sugestivas de resistência severa a insulina. Apesar de ser condição associada a síndromes mais raras e que requerem algumas modalidades de tratamento não disponíveis no Brasil, a RSI tem a epidemia de obesidade como seu principal representante, e o enfoque deve ser em mudanças do estilo de vida e medicamentos visando à perda ponderal e melhora da resistência periférica a insulina.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad; 2017.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
3. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. Diabetes Care. 1998; 21(2):310-14.
4. Church TJ, Haines ST. Treatment approach to patients with severe insulin resistance. Clin Diabet. 2016; 34(2):97-104.
5. Savage DB, Semple RK, Chatterjee VK, Wales JK, Ross RJ, O'Rahilly S. A clinical approach to severe insulin resistance. Endocr Dev. 2007; 11:122-32.
6. Melvin A, Stears A. Severe insulin resistance: pathologies. Pract Diabet. 2017; 34(6):189-94a.
7. Ovalle F. Clinical approach to the patient with diabetes mellitus and very high insulin requirements. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 90(3):231-42.
8. Wajchenberg BL, Santomauro ATMG, Nery M, Santos RF, Silva ME, Ursich MJ, et al. Resistência à insulina: métodos diagnósticos e fatores que influenciam a ação da insulina. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999; 43(2):76-85.
9. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various

- degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000; 23(1):57-63.
10. Lane WS, Cochran EK, Jackson JA, Scism-Bacon JL, Corey IB, Hirsch IB, et al. High-dose insulin therapy: is it time for U-500 insulin? *Endocr Pract*. 2009;15(1):71-9.
 11. Crasto W, Jarvis J, Hackett E, Nayyar V, McNally PG, Davies MJ, Lawrence IG. Insulin U-500 in severe insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med J*. 2009;85(1002):219-22.
 12. Cochran E, Musso C, Gorden P. The use of U-500 in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1240-4.
 13. Robbins AL, Savage DB. The genetics of lipid storage and human lipodystrophies. *Trends Mol Med*. 2015;21(7):433-8.
 14. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4500-11.
 15. Chan JL, Oral EA. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. *Endocr Pract*. 2010;16(2):310-23.
 16. Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3313-25.
 17. Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:375-83.
 18. Ben Harouch S, Klar A, Falik Zaccari TC. INSR-Related severe syndromic insulin resistance. *GeneReviews*; 2018.
 19. Akinci B, Oral EA, Neidert A, Rus D, Cheng WY, Thompson-Leduc P, et al. Comorbidities and survival in patients with lipodystrophy: an international chart review study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5120-35.
 20. Handelsman Y, Oral EA, Bloomgarden ZT, Brown RJ, Chan JL, Einhorn D, et al. The clinical approach to the detection of lipodystrophy - an AACE consensus statement. *Endocr Pract*. 2013;19(1):107-16.
 21. Seip M, Trygstad O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). *Acta Paediatr Suppl*. 1996;413:2-28.
 22. Akinci B, Sahinoz M, Oral E. Lipodystrophy Syndromes: Presentation and Treatment. [Updated 2018 Apr 24]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. [cited 2020 Ago 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513130/>.
 23. Hegele RA. Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance. *Circulation*. 2001;103(18):2225-9.
 24. Tan K, Kimber WA, Luan J, Soos MA, Semple RK, Wareham NJ, et al. Analysis of genetic variation in Akt2/PKB-beta in severe insulin resistance, lipodystrophy, type 2 diabetes, and related metabolic phenotypes. *Diabetes*. 2007;56(3):714-9.
 25. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(1):61-73.
 26. Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(2):129-46.
 27. Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(1):18-34.
 28. Sarkar S, Brown TT, Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, et al. Diabetes in People Living with HIV. 2019 Aug 27. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. [cited 2020 Ago 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545886/>
 29. Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, Fellahi S, Bastard JP, Vigouroux C, et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(9):829-40.
 30. O'Rahilly S. Harveian Oration 2016: Some observations on the causes and consequences of obesity. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(6):551-64.
 31. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Obes Facts*. 2018;11(4):294-305.

32. Cuthbertson DJ, Steele T, Wilding JP, Halford JC, Harrold JA, Hamer M, et al. What have human experimental overfeeding studies taught us about adipose tissue expansion and susceptibility to obesity and metabolic complications? *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(6):853-65.
33. Mingrone G, Rosa G, Di Rocco P, Manco M, Capristo E, Castagneto M, et al. Skeletal muscle triglycerides lowering is associated with net improvement of insulin sensitivity, TNF-alpha reduction and GLUT4 expression enhancement. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(9):1165-72.
34. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med*. 2017;23(7):804-14.
35. Klubo-Gwiezdzinska J, Lange M, Cochran E, Semple RK, Gewert C, Brown RJ, et al. Combined Immunosuppressive Therapy Induces Remission in Patients With Severe Type B Insulin Resistance: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2353-60.
36. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-Induced Glucose Alterations Part 2: Drug-Induced Hyperglycemia. *Diabetes Spectrum*. 2011;24(4):234-8.
37. Larsen J, Goldner W. Approach to the hospitalized patient with severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2652-62.
38. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104(2):106-10.
39. Famulla S, Hövelmann U, Fischer A, Coester HV, Hermanski L, Kaltheuner M, et al. Insulin injection into lipohypertrophic tissue: blunted and more variable insulin absorption and action and impaired postprandial glucose control. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1486-92.
40. Barola A, Tiwari P, Bhansali A, Grover S, Dayal D. Insulin-Related Lipohypertrophy: Lipogenic Action or Tissue Trauma? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:638.
41. Soudan B, Girardot C, Fermon C, Verlet E, Patou F, Vantyghem MC. Extreme subcutaneous insulin resistance: a misunderstood syndrome. *Diabetes Metab*. 2003;29(5):539-46.
42. Moller DE, Vidal-Puig A, Azziz R. Severe Insulin-Resistance Hyperandrogenic Syndromes. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, (Ed's). *Androgen Excess Disorders in Women: Polycystic Ovary Syndrome and Other Disorders*. Totowa, NJ: Humana Press; 2007. p. 129-38.
43. Dédjan AH, Chadli A, El Aziz S, Farouqi A. Hyperandrogenism-Insulin Resistance-Acanthosis Nigricans Syndrome. *Case Rep Endocrinol*. 2015;2015:193097.
44. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456-88.
45. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-701.
46. Lane W, Weinrib S, Rappaport J. The effect of liraglutide added to U-500 insulin in patients with type 2 diabetes and high insulin requirements. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(5):592-5.
47. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, Yu X. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(11):1200-8.
48. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, Van-Wormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(9):1447-63.
49. Schloot NC, Hood RC, Corrigan SM, Panek RL, Heise T. Concentrated insulins in current clinical practice. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;148:93-101.
50. Kabul S, Hood RC, Duan R, DeLozier AM, Settles J. Patient-reported outcomes in transition from high-dose U-100 insulin to human regular U-500 insulin in severely insulin-resistant patients with type 2 diabetes: analysis of a randomized clinical trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(1):139.

51. Hood RC, Arakaki RF, Wysham C, Li YG, Settles JA, Jackson JA. Two treatment approaches for human regular U-500 insulin in patients with type 2 diabetes not achieving adequate glycemic control on high-dose U-100 insulin therapy with or without oral agents: a randomized, titration-to-target clinical trial. *Endocr Pract.* 2015;21(7):782-93.
52. Sze D, Goldman J. Human regular 500 units/mL insulin therapy: a review of clinical evidence and new delivery options. *Clin Diabetes.* 2018;36(4):319-24.
53. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care.* 2014;37(10):2755-62.
54. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care.* 2014;37(12):3235-43.
55. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med.* 2005;22(10):1444-5.
56. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2019; 42(Suppl 1):S90-S102.
57. Wulffélé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2133-40.
58. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(3):137-50.
59. Kohli R, Shevitz A, Gorbach S, Wanke C. A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy. *HIV Med.* 2007;8(7):420-6.
60. Berhanu P, Perez A, Yu S. Effect of pioglitazone in combination with insulin therapy on glycaemic control, insulin dose requirement and lipid profile in patients with type 2 diabetes previously poorly controlled with combination therapy. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(4):512-20.
61. Yen FS, Wang HC, Pan CW, Wei JC, Hsu CC, Hwu CM. Pioglitazone Exposure Reduced the Risk of All-Cause Mortality in Insulin-Treated Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(3):dgz026.
62. Cho YK, Kim YJ, Kang YM, Lee SE, Park JY, Lee WJ, Jung CH. Comparison between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and pioglitazone as additions to insulin therapy in type 2 diabetes patients: a systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2018;9(4):882-92.
63. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1447-67.
64. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, Schmitz O, Birkeland K, Pirags V, et al. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2163-71.
65. Slama L, Lanoy E, Valantin MA, Bastard JP, Chermak A, Boutekdjirt A, et al. Effect of pioglitazone on HIV-1-related lipodystrophy: a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113). *Antivir Ther.* 2008;13(1):67-76.
66. Wysham CH, Lin J, Kuritzky L. Safety and efficacy of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist added to basal insulin therapy versus basal insulin with or without a rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes: results of a meta-analysis. *Postgrad Med.* 2017;129(4):436-45.
67. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care.* 2017;40(4):614-24.
68. Tang H, Cui W, Li D, Wang T, Zhang J, Zhai S, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):142-7.

69. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1815-23.

70. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156(6):405-15.

71. Sertbas M, Sertbas Y, Okuroglu N, Akyildiz AB, Sancak S, Ozdemir A. Efficacy and safety of dapagliflozin on diabetic patients receiving high-doses of insulin. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2):399-403.

72. Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(1).

73. Chan JL, Lutz K, Cochran E, Huang W, Peters Y, Weyer C, et al. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Endocr Pract.* 2011;17(6):922-32.

Álvaro Jose Leite Campelo da Silva¹, João Manoel Silva Júnior¹

Crise tireotóxica no intraoperatório

Intraoperative thyrotoxic crisis

Revisão de Literatura

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

RESUMO

Os pacientes com doenças endócrino-metabólicas são um desafio para os anestesiológicos no que concerne ao preparo pré-operatório, à condução do ato anestésico-cirúrgico e à vigilância no pós-operatório. A tireotoxicose é uma ocorrência rara que pode evoluir de forma fatal se não diagnosticada e tratada adequadamente, especialmente no período perioperatório. Este artigo tem como objetivo apresentar as atualizações no diagnóstico e manejo da tireotoxicose intraoperatória.

Descritores: Tireotoxicoses; Crise tireóideas; Hipertireoidismo; Doenças metabólicas

ABSTRACT

Patients with endocrine-metabolic diseases are challenging to anesthesiologists regarding the preoperative preparation, administration of anesthesia and postoperative vigilance. Thyrotoxicosis is a rare incident that may progress fatally if not diagnosed and treated properly, especially in the perioperative period. The goal of this article is to present an update in thyrotoxicosis diagnosis and treatment.

Keywords: Thyrotoxicosis; Thyroid crisis; Hyperthyroidism; Metabolic diseases

Data de submissão: 21/07/2020

Data de aceite: 07/08/2020

Correspondência:

João Manoel Silva Júnior

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, 3º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: joao.s@globocom

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

O termo tireotoxicose refere-se aos sintomas e às alterações fisiológicas acarretadas pelo excesso de hormônios tireoidianos, sejam de origem endógena, como é o caso do hipertireoidismo, ou exógena¹⁻². A tireotoxicose quando não tratada e associada a disfunções secundárias graves de diversos órgãos e sistemas recebe a denominação de crise tireotóxica ou tempestade tireotóxica ou síndrome do hipertireoidismo descompensado ou ainda hipertireoidismo acelerado³.

A crise ou tempestade tireotóxica, é uma emergência clínica incomum e de aparecimento súbito, cuja taxa de mortalidade gira em torno de 10 a 30% quando reconhecida rapidamente e tratada de forma adequada⁴.

Por se tratar de uma ocorrência rara no período intraoperatório, a bibliografia sobre o

tema aborda muito frequentemente a propedêutica fora dele. Sendo assim, devem-se extrapolar os dados para uma perspectiva que considere as particularidades do paciente sob anestesia no ambiente cirúrgico e, conseqüentemente, na unidade de terapia intensiva.

Alguns fatores são reconhecidamente capazes de precipitar a crise tireotóxica, a saber: infecções, traumas ou pós-operatório não tireoidianos (incluindo partos e os períodos puerperais), cirurgias e pós-operatórios tireoidianos na vigência de tireotoxicose, toxemia gravídica, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, tromboembolismo, distúrbios agudos da glicemia, cetoacidose diabética, psicose agudas e ainda as mobilizações de êmbolos sépticos (como extrações dentárias ou drenagens de abscessos)²⁻³. (Tabela 1)

Tabela 1: Gatilhos mais frequentes de tempestade tireóidea em pacientes japoneses

| Uso irregular ou suspensão de drogas intireoideanas | Infecção | Cetoacidose diabética |
|---|----------------|----------------------------|
| Alto stress emocional | Trauma | Cirurgias não-tireoidianas |
| Terapia com Iodo radioativo | Gravidez/Parto | Doença Cerebrovascular |

Pacientes com tireotoxicose candidatos à cirurgia devem idealmente apresentar eutiroidismo clínico-laboratorial antes do procedimento, com o objetivo de diminuir o risco de tempestade tireotóxica no perioperatório. Este é usualmente maior após um evento agudo como cirurgia, trauma ou infecção⁵.

Aproximadamente 90% dos hormônios secretados pela tireóide são T4, e os 10% restantes são T3, sendo que quase todo o T4 é convertido nos tecidos periféricos em T3 e em sua forma isômera e inativa, o T3 reverso. Dentre todas as ações promovidas pelos hormônios tireoideanos há o aumento de 60% a 100% da atividade funcional em todas as células de todos os sistemas orgânicos⁶.

As ações fisiológicas dos hormônios tireoideanos incluem: o aumento do armazenamento e do consumo de energia - graças ao estímulo à absorção intestinal e à captação celular da glicose - o aumento da glicólise, da gliconeogêne-

se, da secreção insulínica e do seu anabolismo, do crescimento dos tecidos, da mobilização das gorduras e da lipólise, da necessidade de oxigênio, de alimentos e de vitaminas como substrato energético, além da redução dos depósitos de gordura hepáticos e dos níveis do colesterol. Observa-se também, o aumento do CO₂ que se explica pelo aumento do débito cardíaco aliado à vasodilatação e ao estímulo em longo prazo da neovascularização⁶.

Apesar de não haver alterações nos níveis séricos de catecolaminas, o excesso de hormônios tireoidianos não só aumenta a sensibilidade dos tecidos à sua ação, como acarreta maior expressão de receptores β em detrimento dos receptores α ^{4,7}.

Quadro clínico e diagnóstico

Os sintomas das tireotoxicose ocorrem devido a um excesso de atividade beta-adrenérgica que inclui hiperatividade, nervosismo, tremor, perda de peso e sudorese⁵. (Figura 1)

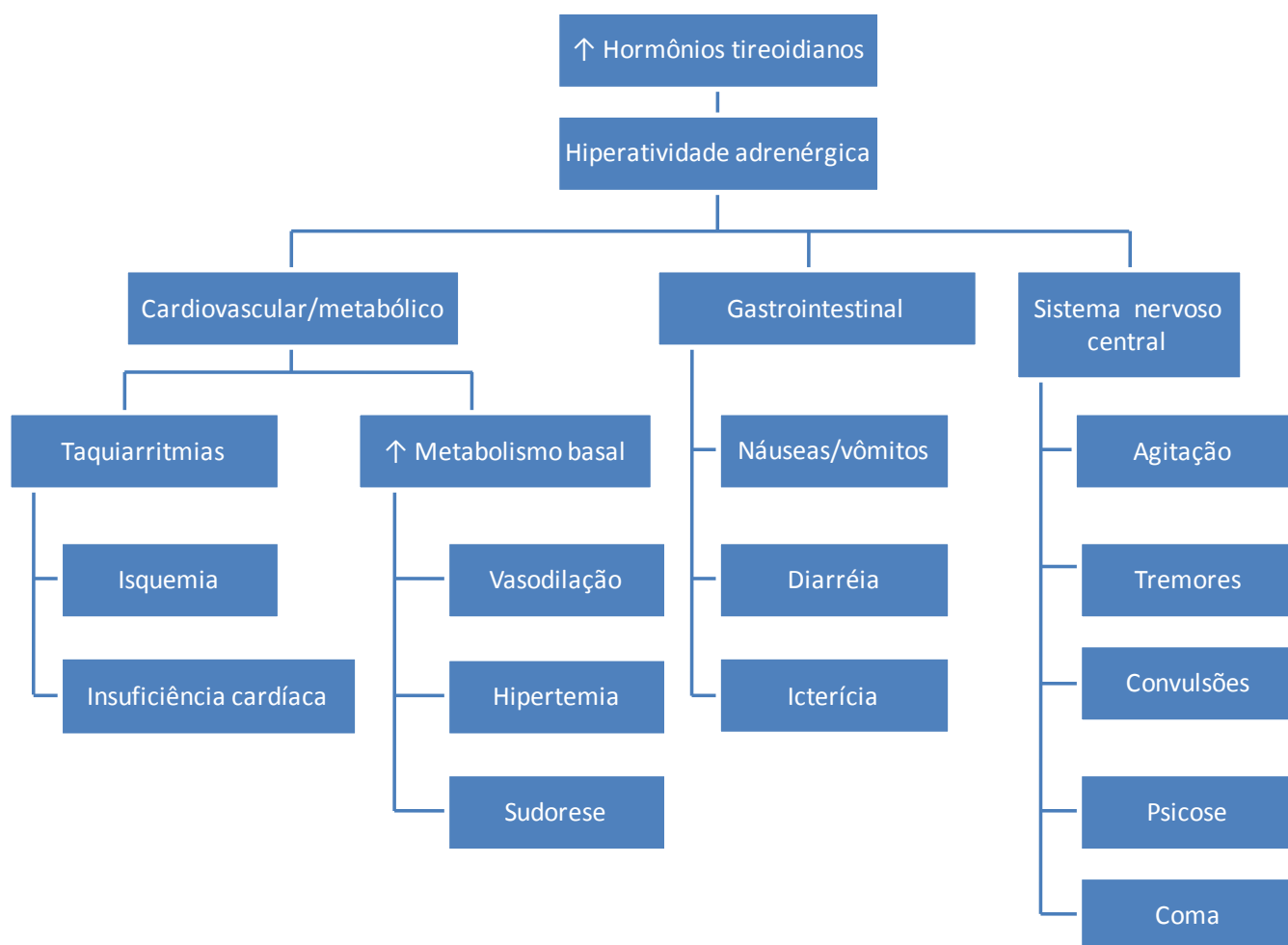


Figura 1: Quadro clínico da tireotoxicose

O achado clínico mais relevante é a alteração do estado de consciência, que pode variar desde simples agitação psicomotora ao *delirium*, convulsões ou coma, quase sempre associados à sudorese profusa com ou sem hipertermia, indicando geralmente a presença de uma encefalopatia metabólica².

Relevante para o anestesista, o excesso de hormônios tireoidianos pode afetar a fisiologia cardiovascular. Esses efeitos podem predispor ao surgimento de arritmias supraventriculares; em pacientes com doenças cardíacas pré-existentes, isquemia ou insuficiência cardíaca podem ser precipitadas⁸.

Sintomas gastrointestinais, distúrbios glicêmicos e hidroeletrólíticos secundários à hipertermia, à taquipnéia, aos vômitos e à diarreia entre outros, contribuem para o agravamento do quadro⁶.

As principais causas de morte em pacientes com tempestade tireoidiana incluem: falência

múltipla de órgãos, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória, arritmias e coagulação intravascular disseminada (CIVD). O risco de morte se apresenta maior na presença de choque, CIVD e falência múltipla de órgãos. Danos irreversíveis estão mais associados a pacientes com queda na escala de coma de Glasgow e aumento na uréia sérica. Deficits mais comuns incluem: dano cerebral, atrofia de desuso, doença cerebrovascular, insuficiência renal e psicose⁹.

O diagnóstico da crise tireotóxica é eminentemente clínico, pois nela não existem alterações laboratoriais específicas. Laboratorialmente não há grandes diferenças com uma tireotoxicose simples, onde os hormônios T3, T4 e T4 livre estão aumentados. O TSH sérico geralmente encontra-se suprimido ou normal¹. Em 1993 Bursch e Wartofsky elaboraram empiricamente a escala de Bursch-Wartofsky para o diagnóstico da tireotoxicose¹⁰. (Tabela 2)

Tabela 2: Escala Burch-Wartofsky para diagnóstico de tireotoxicose¹⁰

| | CrITÉRIOS | Pontos |
|---|---|---------------|
| Taquicardia (bpm) | 90-109 | 5 |
| | 110-119 | 10 |
| | 120-129 | 15 |
| | 130-139 | 20 |
| | >140 | 30 |
| | Se fibrilação atrial | 10 |
| Insuficiência cardíaca | Ausente | 0 |
| | Leve | 5 |
| | Moderada | 10 |
| | Grave | 15 |
| Temperatura 0C | 37,2-37,7 | 5 |
| | 37,8-38,3 | 10 |
| | 38,4-38,9 | 15 |
| | 38,9-39,3 | 20 |
| | 39,3-39,9 | 25 |
| | ≥40 | 30 |
| Distúrbio do SNC | Ausente | 0 |
| | Leve (agitação) | 10 |
| | Moderada (delírium, psicose, letargia) | 20 |
| | Grave (coma) | 30 |
| Disfunção gastro-intestinal e hepática | Ausente | 0 |
| | Moderada (diarréia, náuseas e vômitos, dor abdominal) | 10 |
| | Grave (icterícia) | 20 |
| Interpretação | Diagnóstico de tireotoxicose | ≥45 |
| | Suspeita de tireotoxicose | Entre 25 e 45 |
| | Tireotoxicose improvável | ≤25 |

Em 2012 a *Japanese Thyroid Association* (JTA) propôs novos critérios baseados em 99 casos publicados e 7 comitês de força-tarefa e finalmente revisados de acordo com os resultados de questionários nacionais¹¹⁻¹². (Tabela3)

Tabela 3: Critérios da JTA para o diagnóstico de tempestade tireoidiana

| Pré-requisito para o diagnóstico | | Sintomas |
|---|----------------------|--|
| Presença de tireotoxicose com níveis elevados de T3 ou T4 livre | | Manifestações do SNC: agitação, delírium, psicose, letargia, coma (escala de coma de glasgow ≤14) Febre: ≥ 38°C |
| | | Taquicardia: ≥ 130 bpm Insuficiência cardíaca congestiva: Edema pulmonar, choque cardiogênico ou classe IV da NYHA ou ≥ Classe III da classificação de Killip |
| Diagnóstico | | |
| Tipo de tireotoxicose | Combinações | Requisitos |
| Classe 1 | Combinação principal | Tireotoxicose e uma manifestação do SNC e outra manifestação |
| Classe 1 | Combinação alternada | Tireotoxicose e 3 outras manifestações (Exceto SNC) |
| Classe 2 | Combinação principal | Tireotoxicose e mais 2 manifestações (Exceto SNC) |
| Classe 2 | Combinação alternada | Grau 1 sem T3 ou T4 disponível |

Classe 1: Tireotoxicose confirmada; **Classe 2:** Suspeita de tireotoxicose (Adaptado de ref. ^{9,11})

Os casos são excluídos caso haja doenças de base claramente causadoras dos seguintes: febre (ex: pneumonia, hipertermia maligna), confusão mental (ex: doenças psiquiátricas e doença cerebrovascular), insuficiência cardíaca (ex: infarto agudo do miocárdio) e desordens hepáticas (ex: hepatites virais e falência hepática aguda). Embora seja difícil determinar se os sintomas são causados pela tireotoxicose ou doenças prévias; os sintomas podem ser interpretados como consequência da tireotoxicose precipitada por esses fatores¹¹.

Diagnósticos diferenciais

Os principais diagnósticos diferenciais incluem os estados hipermetabólicos, como o feocromocitoma, a síndrome carcinóide, as síndromes paraneoplásicas, as infecções agudas com sepse, as intoxicações exógenas por simpaticomiméticos, estricnina, drogas inalatórias, antagonistas serotoninérgicos, antagonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos, monóxido ou dióxido de carbono, síndromes de abstinência, síndrome neuroléptica maligna, além de situações de emergência como as psiquiátricas e as cardiológicas³.

Quadros ou reações de hipersensibilidade devido a antígenos até então desconhecidos também fazem parte da diferenciação diagnóstica, podendo passar despercebidos, especialmente quando se manifestam pela primeira vez⁶.

Cabe também ressaltar a possibilidade da ocorrência de hipertermia maligna. Mortal, se não tratada rapidamente com a terapia específica preconizada, apresenta quadro clínico muito similar e de difícil distinção com a crise tireotóxica⁷. Nestes casos, a ordem de aparecimento e o predomínio de alguns sinais clínicos, assim como a história familiar e de exposição a alguns fatores reconhecidamente passíveis de desencadear a síndrome fornecem substrato para o diagnóstico diferencial. Assim como na hipertermia maligna, o momento de maior probabilidade de ocorrência da crise tireotóxica é no período pós-operatório, entre 6 e 24 horas após a cirurgia. Na crise tireotóxica, entretanto, não há rigidez muscular, tampouco elevação da creatinofosfoquinase (CPK) ou da acidose láctica^{1,13}.

Tratamento

O tratamento engloba quatro etapas:

Uma abordagem multimodal para pacientes com tempestade tireoideana deve ser usada,

incluindo bloqueio beta-adrenérgico, terapia com drogas anti-tireoideanas, terapia com corticoesteróides, resfriamento agressivo com acetaminofeno e manta térmica, ressuscitação volêmica, suporte respiratório e monitorização em unidade de cuidados intensivos¹⁴.

Com relação aos diagnósticos diferenciais, valem pormenores já citados anteriormente. Especial atenção deverá ser dada aos dados de anamnese clínica na admissão hospitalar, em conjunto com os dados do questionário pré-anestésico. Na eventualidade de não constarem dados relevantes ou se estes forem incompletos ou pouco confiáveis, deve-se, baseado na anamnese e no exame clínico realizados *in loco*, iniciar à terapia de modo empírico da causa que se julgar mais provável. Concomitantemente, procede-se à coleta de exames e o acompanhamento clínico avaliando-se as opções terapêuticas para os prováveis diagnósticos diferenciais.

É importante lembrar que mesmo pouco provável, no meio anestésico a hipertermia maligna deve sempre ser considerada, nunca sendo excluída dos diagnósticos diferenciais, buscando certificar-se da disponibilidade imediata do dantrolene sódico. Este medicamento constitui o único tratamento para este distúrbio mortal, podendo ser importante coadjuvante nos casos de crise tireotóxica com hipertermia grave e refratária. Deve-se sempre estar atento para a exposição a fatores desencadeantes, para a precocidade da alteração do ritmo cardíaco, para o padrão morfológico e temporal da curva de capnografia e de seus valores, além da presença de rigidez muscular especialmente localizada na musculatura masseteriana^{1,13}.

Para o controle da hiperatividade tireoideana, deve-se bloquear a síntese dos hormônios tiroideanos, sua liberação sistêmica e a conversão periférica do T4 em T3.

Para o bloqueio da síntese, pode-se utilizar o propiltiouracil (PTU) ou o metimazol (MMI). O PTU é administrado na dose de ataque de 600-1000mg, seguindo-se dose de manutenção de 200-300 mg de 6/6 ou até de 4/4 horas, totalizando dose máxima diária de 1200-1500mg. O MMI pode ser utilizado na dose de 20mg a cada 4 horas, com dose máxima diária de 120mg. Muito embora o MMI tenha meia-vida mais prolongada, o PTU é preferível ao MMI por reduzir ou impedir a conversão periférica de T3 em T4, sem impedir a secreção do hormônio tireoideano

pré-formado e estocado no colóide glandular³. O metimazol apresenta normalização mais rápida dos hormônios tireoidianos além de menor incidência de efeitos colaterais. Em pacientes críticos, especialmente aqueles com distúrbios cognitivos, função gastrointestinal prejudicada com vômitos, diarreia, sangramento ativo, ou edema intestinal secundário a insuficiência cardíaca congestiva, hipoalbuminemia ou insuficiência renal, a administração endovenosa de MMI (30mg/dia) é recomendada. Um estudo recente dos EUA demonstrou que não há diferença significativa no desfecho dos pacientes com tireotoxicose tratada com qualquer um dos dois antitireoidianos⁹.

Para o bloqueio da liberação hormonal pré-formada e estocada na glândula, utilizam-se as soluções iodadas por via oral ou retal. Deve-se salientar, entretanto, que a administração destas soluções somente deve ser feita após intervalo mínimo de 2 horas do uso dos antitireoideanos; caso contrário, a glândula utilizará o iodo da solução para formar mais hormônio tireoideano, aumentando a tempestade tireotóxica². Estas doses de iodo adicionais aumentam o iodo sérico, contribuindo com os antitireoideanos na inibição da síntese hormonal, desde que sejam administrados pelo menos 2 horas após as medicações antitireoideanas. As soluções de iodo utilizadas são: solução de iodeto de potássio (3-5 gotas/ 250mg, 6/6 hs), solução de lugol (10 gotas, 8/8 hs), solução de iodeto de sódio (2,0g em infusão contínua por 24 horas), contraste iodado (ácido iopanóico, 1,0 g, VO 8/8hs, 0,5 g VO 12/12hs nos dias seguintes)²⁻³.

Pode-se utilizar o carbonato de lítio (1 a 2g/dia, dividido em 4 doses) na falta das soluções iodadas, na ausência de efeito clínico ou ainda nos casos de alergia ao iodo. Devem-se dosar seus níveis séricos para se evitar intoxicações³.

Os betabloqueadores são medicações essenciais no controle dos efeitos periféricos da crise tireotóxica. Controlam a ansiedade, a sudorese, as taquicardias e taquiarritmias, os tremores e reduzem a pressão arterial. O propranolol (10-40mg) em doses tituladas e adequadas, no prazo de uma a duas semanas inibe a conversão periférica do T4 em T3. O bloqueio combinado dos receptores β_1 e β_2 é preferível ao bloqueio β_1 seletivo, já que a atividade excessiva de receptores β_2 é responsável pelos efeitos metabólicos da crise tireotóxica. Bloqueando-se os receptores β_2 ,

há uma redução da vasodilatação periférica e do fluxo sanguíneo muscular acarretando uma diminuição da produção de calor^{7,13}. O esmolol (50-100ug/kg/min) é usado principalmente em unidades de tratamento intensivo e para controle hemodinâmico no intraoperatório. Comparado a outros beta-bloqueadores, apresenta menor latência de ação e duração e é mais fácil de titular devido à sua curta meia-vida¹²⁻¹³.

A via de administração pode ser oral ou endovenosa. Deve-se considerar o uso do verapamil ou do diltiazem nos casos em que houver contra-indicação ao uso dos betabloqueadores³. Nos casos de insuficiência cardíaca, está indicado o uso de digoxina, especialmente se acompanhada de fibrilação atrial de alta resposta, na dose inicial de 0.125 a 0.25mg^{8,11}. Devido à sua farmacodinâmica, o uso da digoxina não é adequado no intraoperatório; seu análogo endovenoso é o deslanosídeo C, porém não há referências que o indiquem no intraoperatório.

Corticosteróides devem ser administrados como profilaxia para a insuficiência adrenal relativa causada pelo estado hipermetabólico. Doses altas de corticosteróides demonstraram inibir a síntese de hormônios tireoidianos e a conversão periférica de T4 em T3. Utiliza-se a hidrocortisona (300mg de dose de ataque, seguida de 100mg 8/8hs) e a dexametasona (2-4mg 6/6hs)³.

Os efeitos no sistema nervoso central, especialmente a convulsão, devem ter atenção especial no intraoperatório. O manejo inicial deve focar na proteção das vias aéreas. O tratamento de primeira linha deve ser feito com os benzodiazepínicos: diazepam (10- 30mg retal) ou midazolam (10mg endovenoso). A fenitoína (22.5mg/kg endovenoso) ou fenobarbital (15-20mg/kg endovenoso) são recomendados se as convulsões continuarem apesar de repetidas doses de benzodiazepínicos. Em caso de persistência das crises, deve-se instituir anestesia geral com infusão contínua de propofol ou tiopental¹¹.

O suporte clínico é tão importante quanto às medicações antitireoidianas no tratamento da crise tireotóxica. Procede-se a hidratação vigorosa, o controle da temperatura corpórea, do equilíbrio hidroeletrólítico e do pH sanguíneo, bem como da função dos diversos outros sistemas, em especial as funções cardíaca, renal, e respiratória². Resfriamento agressivo

com acetaminofeno, resfriamento mecânico com manta térmica ou gelo deve ser aplicado à pacientes com febre. Acetanomifeno pode ser administrado por via oral ou supositório retal na dose de 500mg até três vezes ao dia¹¹. A dipirona embora não usada em muitos países, no Brasil tem se mostrado segura e eficaz². Anti-inflamatórios não esteroidais não são recomendados pois podem aumentar a fração livre de hormônios tireoidianos. Antibióticos devem ser administrados aos pacientes com febre ou sinais de infecção com base em sintomatologia e achados de exames de sangue e urina¹¹.

Tireotoxicose na gravidez

O diagnóstico de crise tireotóxica na gravidez é difícil, pois seu quadro clínico pode ser confundido com os sintomas próprios do hipertireoidismo leve existente em alguns estados gravídicos¹⁴. Nestas pacientes, o propiltiouracil pode ser utilizado apenas em pequenas doses e o tratamento com iodo radioativo é contraindicado uma vez que atravessa a placenta, determinando alterações fetais. Os antitireoideanos também podem atravessar a barreira placentária e provocar hipotireoidismo fetal. O uso do propranolol na gestação é controverso, pois alguns autores relataram associação de seu uso com retardo de crescimento fetal e nascimento com baixo índice de Apgar¹⁴. O tratamento cirúrgico é uma boa opção de tratamento em pacientes gestantes durante o segundo e o terceiro trimestres¹⁵.

Os neonatos de mães com hipertireoidismo que desenvolveram tireotoxicose durante a gravidez devem receber atenção neonatal especial. Podem apresentar mais frequentemente hipotireoidismo que hipertireoidismo, sendo este último geralmente acompanhado por um aumento da imunoglobulina estimuladora da tireoide¹⁴. Gestantes com hipotireoidismo clínico e com TSH sanguíneo aumentado podem dar à luz neonatos com tireotoxicose devido à passagem placentária de TSH, com aumento da produção fetal de hormônios tireoidianos. Á cardiocardiografia, o neonato pode apresentar taquicardia e desacelerações. Kiefer *et al.* demonstrou ao ecocardiograma sintomas como fasciculações ventriculares e baixo débito cardíaco. Ao nascer pode apresentar asfixia, acidose, taquicardia, hipertensão pulmonar insuficiência cardíaca e diminuição do tecido subcutâneo sugestivo de um estado hipercatabólico¹⁶.

CONCLUSÃO

A tireotoxicose intraoperatória é uma morbidade rara que requer alto nível de suspeição clínica para seu diagnóstico precoce. Isso é particularmente verdadeiro devido aos inúmeros diagnósticos diferenciais prevalentes no intraoperatório, sua alta morbimortalidade se não tratada adequadamente e a própria anestesia, que frequentemente pode minimizar os sinais clássicos dessa condição.

Embora novos critérios diagnósticos tenham sido elaborados para facilitar a identificação da tireotoxicose, no ambiente perioperatório à investigação deve se basear também nos sinais e sintomas, consulta de prontuário, anamnese, avaliação pré-anestésica, exames laboratoriais e radiológicos para exclusão de outras causas mais comuns.

Pacientes previamente hígidos que necessitam de tratamento cirúrgico de urgência e apresentam essa complicação constituem um grande desafio no seu tratamento. Nesses casos, a ocorrência clínica não deve retardar a realização do procedimento cirúrgico, o que implicaria em elevação acentuada da morbimortalidade. Esse fator torna ainda mais importante o diagnóstico, tratamento precoce e complicações associadas que podem piorar o prognóstico do paciente.

Em cirurgias eletivas, o conhecimento da condição oferece ao anestesista a opção de interromper o procedimento para oferecer melhores condições para o seu paciente antes da sua realização, no futuro. O diagnóstico tardio dessa condição, associada ao trauma cirúrgico pode implicar em risco adicional ao paciente.

A crise tireotóxica é um acontecimento extremamente raro, mas para o qual todos os anesthesiologistas precisam estar atentos. O diagnóstico precisa ser lembrado quando houver quadro hipermetabólico (hipertensão, taquicardia, febre e sudorese) ou realizada a manipulação cirúrgica da glândula tireoide. O diagnóstico diferencial é a hipertermia maligna, condição clínica muito semelhante existente na prática anestésica. É importante agir da forma mais rápida e eficiente possível para se evitar complicações graves, como a parada cardiorrespiratória, o choque, ou ainda as lesões degenerativas irreversíveis.

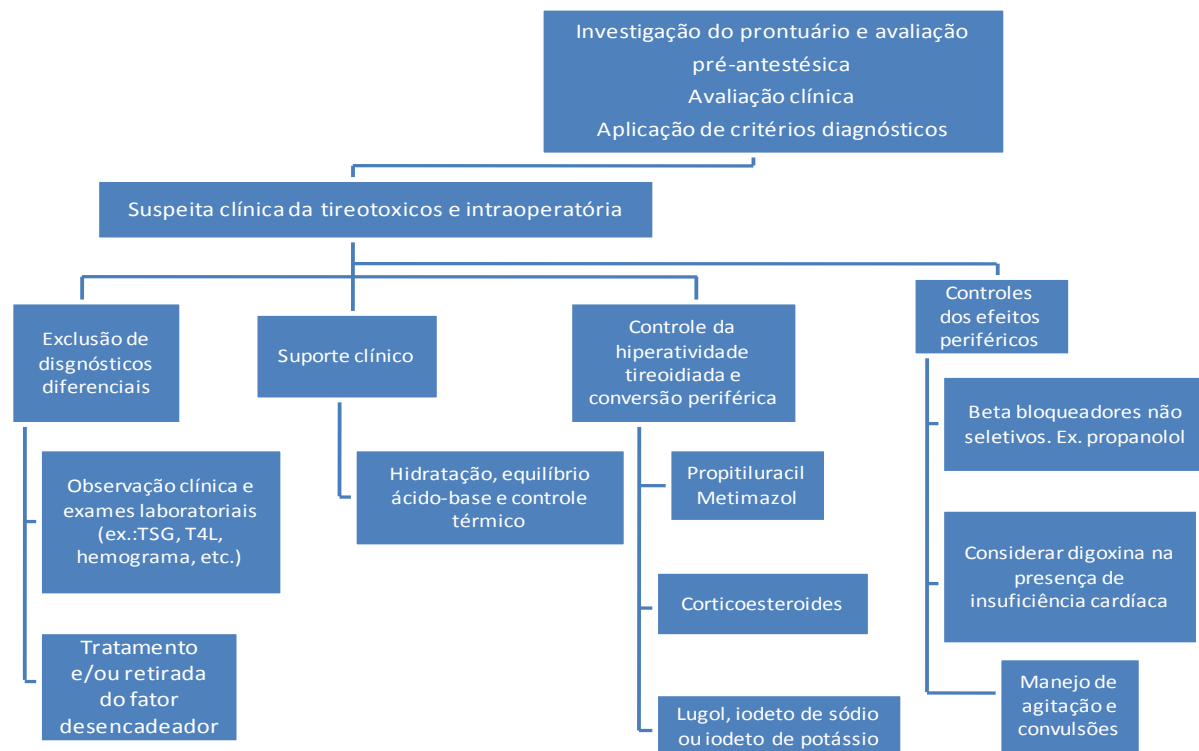


Figura 2: Manejo e conduta

REFERÊNCIAS

1. Yao FSF, Fontes ML, Malhotra V. Yao & Artusio's Anesthesiology: problem-oriented patient management. 6ª ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.753-66.
2. Schettino G, Cardoso LF, Matar Júnior J, Ganem F. Paciente Crítico: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Manole; 2006. p.500-06.
3. Danilovic DL, Almeida MQ, Brandão-Neto RA, Martins HS. Crise Tireotóxica. In: Martins HS. Emergências Clínicas Abordagem Prática. 5ª ed. São Paulo: Manole; 2010. p.920-29.
4. Hentgen E, Houfani M, Billard V, Capron F, Ropars JM, Travagli JP. Propofol-sufentanil anesthesia for thyroid surgery: optimal concentrations for hemodynamic and electroencephalogram stability, and recovery features. Anesth Analg. 2002; 95(3):597-605.
5. Buget MI, Sencan B, Varansun G, Kucukay S. Anaesthetic management of a patient with thyrotoxicosis for nonthyroid surgery with peripheral nerve blockade. Case Rep Anesthesiol. 2016; 2016: 9824762.
6. Guyton A, Hall J. Textbook of medical physiology. 11ª ed. New York: WB Saunders; 2005. p.858-65.
7. Bhallacharyya A, Wiles PG. Thyrotoxic crisis presenting as acute abdomen. J R Soc Med. 1997; 90. p.681-682.
8. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. Handbook of Clinical Anesthesia. 7 ed. 2013. p.1326-1331.
9. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based in nationwide surveys. Thyroid. 2012; 22(7): 661-79.
10. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993; 22(2):263-77.
11. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). Endocr J. 2016; 30;63(12):1025-64.
12. Tay S, Khoo E, Thancharoen C, Lee I. Beta-blockers and the thyrotoxic patient for thyroid and non-thyroid surgery: a clinical review. OA Anaesthetics. 2013; 1(1):1-6.
13. Bahn S, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 2011; 21(6):593-46.
14. Cangiani LM, Carmona MJ, Torres ML, Bastos CO, Ferez D, Silva ED, et al. Tratado de anestesiologia. 6 ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2007. p.880-881.
15. Shibata SC, Mizobuchi A, Shibuta S, Mashimo T. Undiagnosed thyrotoxicosis in a pregnant woman with spontaneous renal artery aneurysm rupture. Anesth Analg. 2009; 108(6):1886-88.
16. Kiefer FW, Klebermass-Schrehof K, Steiner M, Worda C, Kasprian G, Diana T, et al. Fetal/Neonatal thyrotoxicosis in a newborn from a hypothyroid woman with Hashimoto Thyroiditis, J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102(1):6-9.

Gabriela Ribeiro Prata Leite Barros¹,
Janedson Baima Bezerra Filho¹,
Cilene Carlos Pinheiro¹, Soraya Rachid
Youssef de Campos¹

Síndrome de Heyde

Syndrome Heyde's

Relato de Caso

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

RESUMO

Os autores apresentam caso clínico de um homem de 71 anos com história clínica de estenose aórtica e que simultaneamente foi diagnosticado com anemia. Após investigação, concluiu-se ser secundária a angiodisplasia intestinal, configurando assim a Síndrome de Heyde. Objetiva-se com este caso demonstrar a importância do reconhecimento desta síndrome, bem como discutir sua patogênese e terapêutica, e mostrar a necessidade do conhecimento de associações menos frequentes na estenose aórtica grave para uma atuação terapêutica adequada.

Descritores: Estenose da valva aórtica; Sangramento digestivo; Angiodisplasia; Síndrome de Heyde

ABSTRACT

The authors present a case report of a 71-year-old male with a history of aortic stenosis who was simultaneously diagnosed with anemia which, after investigation, was found to be secondary to intestinal angiodysplasia, thus configuring Heyde Syndrome. The aim of this case is to demonstrate the importance of recognizing this syndrome, as well as discuss its pathogenesis and therapeutics, and show the need for knowledge of less frequent associations in severe aortic stenosis for an appropriate therapeutic action.

Keywords: Aortic valve stenosis; Intestinal bleeding; Angiodysplasia; Heyde's Syndrome

Data de submissão: 30/01/2020

Data de aceite: 07/08/2020

Correspondência:

Janedson Baima Bezerra Filho

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: janedson@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

Angiodisplasias são anomalias vasculares mais frequentemente encontradas no trato gastrointestinal, tendo uma prevalência maior em populações mais idosas. Algumas condições são predisponentes para sangramento gastrointestinal, como doença renal terminal, doença de von Willebrand e estenose aórtica¹.

A associação entre estenose aórtica e sangramento gastrointestinal por angiodisplasia é conhecida como Síndrome de Heyde, a despeito do interesse crescente no estudo dessa síndrome, há ainda pouca literatura a seu respeito. Descrevemos um caso de Síndrome de Heyde, com revisão da literatura sobre patogênese e tratamento.

RELATO DE CASO

Paciente C.V, masculino, 71 anos, é trazido ao hospital após perda do nível de consciência e queda da própria altura com traumatismo craniano leve. Negava liberação esfinteriana, febre ou cefaleia. Relatou que há um mês estava em investigação de anemia. Negava enterorragia ou melena. Antecedentes patológicos de insuficiência cardíaca, diabetes mellitus tipo 2 e ex-etilismo importante.

Ao exame físico na admissão paciente encontrava-se em regular estado geral, hipocorado, Glasgow 14 (AO = 3, RV = 5, RM = 6); à ausculta cardíaca, presença de sopro sistólico panfocal de intensidade +3/+6; glicemia capilar de 55g/dL com correção após quatro ampolas de glicose 50%.

Realizada tomografia computadorizada de crânio que não demonstrou alterações agudas e demais exames gerais demonstraram hemoglobina 4,7 g/dL, hematócrito 14,5%, VCM 92,2 fL, HCM 29,9 pg, plaquetas 169.000/mm³, leucócitos 6680/mm³, PCR 0,94 mg/dL, sódio 134 mEq/L, potássio 4,2 mEq/L, cálcio ionizado 1,22 mmol/L, creatinina 1,2 mg/dL,

ureia 50 mg/dL, ferro sérico 14 µg/dL, índice de saturação de transferrina 4,20%, capacidade total de ligação do ferro 333 µg/dL e ferritina 21 ng/dL. Perfil de ferro mostrou anemia provavelmente ferropriva. Houve melhora da função renal após infusão de volume.

Durante a internação, o paciente apresentou episódios recorrentes de melena, necessitando de múltiplas transfusões de concentrado de hemácias. Para investigação do sangramento digestivo foram realizadas endoscopia digestiva alta, colonoscopia e enteroscopia com cápsula endoscópica. Neste último exame, foi identificado no duodeno ectasia vascular e erosão rasa, com sinais de sangramento recente, além de no íleo distal presença de ectasia vascular com sangramento ativo, em quantidade significativa, e no ceco ectasia vascular. Devido à persistência do sangramento foi realizado octreotida 0,1mg, subcutâneo, de 12/12h, por 5 dias com estabilização dos parâmetros hematimétricos.

Realizado ecocardiograma transesofágico que mostrou área valvar 0,64 cm², velocidade de pico 4 m/s, gradiente médio de 40 mmHg, gradiente máximo 64 mmHg e razão de VTI vsve/vAo 0,23, confirmando estenose aórtica de grau importante.

Dessa maneira, a associação do sangramento digestivo por angiodisplasias intestinal em indivíduo portador de estenose aórtica sugeriu diagnóstico de Síndrome de Heyde.

Após estabilização clínica, paciente recebeu alta hospitalar com encaminhamento para realização de exames pré-operatórios como programação de cirurgia de troca valvar.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A síndrome de Heyde é definida pela associação de estenose valvar aórtica (EAo) e sangramento digestivo por angiodisplasia². Esta associação foi descrita pela primeira vez em 1958, por Edward Heyde, porém, apenas em 1992, foi denominada Síndrome de Heyde, por Olearchyk³. A angiodisplasia intestinal e estenose

aórtica são doenças crônico-degenerativas geralmente assintomáticas e relacionadas aos processos fisiológicos do envelhecimento. A hemorragia gastrointestinal em pacientes com estenose aórtica calcificada é 100 vezes mais frequente se comparado com a população geral⁴.

Com relação à fisiopatologia, a hipótese mais aceita é a da deficiência adquirida do Fator de Von Willebrand (FvW) do tipo 2A devido à deficiência de multímeros de alto peso molecular (MAPM). O Fator de Von Willebrand consiste em uma glicoproteína produzida pelas células endoteliais e megacariócitos, presente no plasma e nas plaquetas. As principais funções do FvW são: permitir a aderência das plaquetas na superfície endotelial danificada, promover a formação do tampão plaquetário e, conectar e transportar o fator VIII (FVIII), protegendo-o da degradação proteolítica no plasma tornando-o mais estável⁵. De acordo com a classificação atual da ISTH (*International Society of Thrombosis and Hemostasis*), a doença de Von Willebrand é classificada em 3 tipos: o Tipo 1 é caracterizado por uma deficiência quantitativa parcial do FvW. O tipo 2 é caracterizado por defeitos qualitativos do FvW, sendo subdividido em: 2A (diminuição de multímeros de alto peso molecular), 2B (aumento da afinidade pela GPIb plaquetária), 2M (diminuição da função dependente de plaqueta na presença de multímeros de alto peso) e 2N (diminuição da afinidade do FvW pelo FVIII). O tipo 3 é caracterizado por uma deficiência quantitativa quase completa do FvW⁶.

O fluxo turbulento e de alta velocidade através da válvula estenótica causa a proteólise desses multímeros pela enzima ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif, member 13*). A deficiência desses multímeros resulta em menor adesão e agregação plaquetária. Acredita-se que esses multímeros tenham um papel fundamental na hemostasia em pacientes com angiodisplasias, uma vez que os pacientes com essa afecção e com o nível normal desses

multímeros não apresentaram aumento da incidência de sangramento⁷.

A estenose aórtica também estaria associada à certo grau de hipóxia crônica da mucosa intestinal, estimulando a vasodilatação e o relaxamento da musculatura lisa favorecendo a ectasia da parede dos vasos⁸.

A substituição da válvula aórtica é considerada a terapêutica em pacientes com Síndrome de Heyde⁷. O estudo publicado por Vincentelli et al., realizado com 50 pacientes com estenose aórtica confirmou a relação de proporcionalidade direta entre o grau de estenose aórtica e as alterações hemostáticas. Os distúrbios da hemostasia tendem a se resolver após a troca valvar. Foi observado que alguns pacientes, no primeiro dia de pós-operatório, apresentaram normalização dos valores dos multímeros de alto peso molecular⁹.

No contexto da substituição valvar, existe uma predileção pela escolha da prótese biológica, a fim de evitar longos tempos de anticoagulação após cirurgia¹⁰. O estudo realizado por Tsuchiya et al, confirma que em pacientes de alto risco cirúrgico, pode-se realizar a substituição da válvula aórtica transcater (TAVR, do inglês *transcatheter aortic valve replacement*)¹¹.

Diversos outros tratamentos são propostos para a hemorragia gastrointestinal relacionados à Síndrome de Heyde: hemostase endoscópica, embolização angiográfica, cirurgia de ressecção intestinal, octreotida, suplementos de ferro e transfusões sanguíneas³. Atualmente, a eletrocoagulação com argônio (APC) é um método seguro, efetivo, de relativo baixo custo e boa aceitação pelos pacientes para o tratamento de lesões sangrantes do trato gastrointestinal¹². Entretanto, o tratamento definitivo da Síndrome de Heyde consiste na substituição da valva aórtica estenosada, visto que se resolve o principal fator agressor que é a proteólise de multímeros secundária a estenose, resolvendo assim o distúrbio da coagulação³.

REFERÊNCIAS

1. Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88(6):807-18.
2. Otani T, Hatakeyama K, Yamashita K, Hayata Y, Hayakawa M, Matsumoto M, et al. A histological description of intestinal “angiodysplasia” in an autopsy case of Heyde’s syndrome. *Pathology International*. 2019; 69(12):727–29.
3. Godinho AR, Amorim S, Campelo M, Martins E, Rodriguez E, Coelho R, et al. Estenose aórtica grave: associações esquecidas. *Ver Port Cardiol*. 2014; 33(9):563.e1-563.e4.
4. Valle FH, Pivatto Júnior F, Bergoli LC, Wainstein RV, Wainstein MV. Sangramento gastrointestinal por angiodisplasia e estenose aórtica: síndrome de Heyde. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013;21(3):288-90.
5. Pinheiro YT, Da Silva EC, Maciel MA, Sousa ET. Hemofilias e Doença de von Willebrand: uma revisão de literatura. *Arch Health Invest*. 2017; 6(5):218-21.
6. Swami A, Kaur V. Von Willebrand Disease: a concise review and Update for the practicing physician. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23(8):900-910.
7. Mahboobi SK. Heyde’s syndrome and postoperative bleeding after aortic valve replacement - Is there a role for prophylactic desmopressin? *J Clin Anesth*. 2019; 56:142.
8. Balbo C, Seabra L, Galoro V, Caputi G, Palma J, Buffolo E. Síndrome de Heyde e implante de válvula aórtica por cateter. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 108(4):378-80.
9. Vincentelli A, Susen S, Tourneau TL, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003; 349(4):343-
10. Figuinha FC, Spina GS, Tarasoutchi F. Síndrome de Heyde: relato de caso e revisão da literatura. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96(3):e42-e45
11. Tsuchiya S, Matsumoto Y, Doman T, Fujiya T, Sugisawa J, Suda A, et al. Disappearance of angiodysplasia following transcatheter aortic valve implantation in a patient with heyde’s syndrome: a case report and review of the literature. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(3):271-77.
12. Pereira-Lima JC, Marques DL, Hornos AP, Pereira-Lima LS, Saul C, Teixeira CR. Tratamento endoscópico de lesões sangrantes do trato gastrointestinal por meio de eletrocoagulação com argônio. *Rev AMRIGS*. 2004; 48(2):77-81.

Camilla Duarte Ribeiro¹, Roberta Arb
Saba Rodrigues Pinto¹

Parkinsonismo secundário a encefalite viral pós-vacinação contra febre amarela

*Parkinsonism secondary to viral encephalitis after vaccination
against yellow fever*

Relato de Caso

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

RESUMO

Define-se o Parkinsonismo pela presença de bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural. Possuem diversas etiologias, como a doença de Parkinson idiopática, paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas, complicação vascular, uso de drogas, pós encefalite, entre outras. Os sintomas secundários a causas infecciosas são mais raros. No Brasil, foram descritos distúrbios do movimento em encefalites virais, como pelo vírus herpes simples, varicela, citomegalovírus, Epstein-Barr, sarampo, caxumba, rubéola, dengue, febre amarela e vírus Oeste do Nilo. O relato de caso é referente a um homem, 76 anos, que iniciou sintomas de mal-estar, náuseas, mialgia, tremor bilateral distal nos membros superiores e instabilidade postural após 4 semanas de tomar a vacina contra a febre amarela. Evoluiu após 1 semana com confusão mental, dificuldade para deambular, bradicinesia e febre. Durante investigação, o liquor cefalorraquidiano evidenciou pleiocitose com predomínio linfocítico. Iniciado aciclovir pensando-se no vírus herpes simples. Após alguns dias, foi detectado PCR para febre amarela presente no líquido cefalorraquidiano. O paciente evoluiu com melhora espontânea dos tremores, bradicinesia e instabilidade postural, sem tratamento com medicamentos antiparkinsonianos. Baseado neste relato de caso deve-se considerar entre os diagnósticos diferenciais os quadros pós vacinais.

Descritores: Transtornos Parkinsonianos; Encefalite; Hipocinesia; Febre amarela; Vacina.

ABSTRACT

Parkinsonism is defined by the presence of bradykinesia, rigidity, tremor and postural instability. It has several etiologies, such as idiopathic Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, vascular, drug-induced, post-encephalitic, among others. Symptoms secondary to infectious causes are rare. In Brazil, movement disorders in viral encephalitis have been described, such as herpes simplex virus, chickenpox, cytomegalovirus, Epstein-Barr, measles, mumps, rubella, dengue fever, yellow fever and West Nile virus. The case report refers to a 76-year-old male who presented symptoms of general malaise, nausea, myalgia, distal bilateral tremors in the upper limbs and postural instability 4 weeks after yellow fever vaccination. His situation progressed in 1 week with mental confusion, difficulty walking, bradykinesia and fever. During investigation, cerebrospinal fluid showed pleocytosis with lymphocytic predominance. Acyclovir was administered to treat a presumed case of infection by herpes simplex virus. After a few days, PCR was detected for yellow fever present in cerebrospinal fluid. He showed spontaneous improvement of tremors, bradykinesia and postural instability, without treatment with antiparkinsonian drugs. Based on this case report, we should consider post-vaccination cases between differential diagnoses.

Keywords: Parkinsonian disorders; Encephalitis; Hypokinesia; Yellow fever; Vaccines

Data de submissão: 10/07/2020
Data de aceite: 14/08/2020

Correspondência:

Camilla Duarte Ribeiro

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

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

Parkinsonismo é uma síndrome caracterizada por bradicinesia, tremor, rigidez e instabilidade postural. A causa mais comum de parkinsonismo é a doença de Parkinson, entretanto, o parkinsonismo pode ser causado por diversas outras doenças. Doenças sistêmicas autoimunes e infecciosas frequentemente afetam o sistema nervoso central e os transtornos do movimento podem ser a manifestação inicial ou predominante. Estas são doenças prevalentes em indivíduos jovens e, portanto, com grande impacto sócio-econômico sobre a população. A encefalite japonesa, causada por um flavivírus, é a principal causa de encefalite viral associada a transtornos dos movimentos, podendo causar parkinsonismo, coreia, tremor, distonia ou mioclonias. Não existem casos relatados no Brasil. Foram descritos movimentos anormais em outras encefalites virais, como pelo vírus do herpes simples, varicela, citomegalovírus, Epstein-Barr, sarampo, caxumba, rubéola, dengue, febre amarela (FA) e vírus Oeste do Nilo. O mais grave dos eventos adversos neurotrópicos associados à vacina contra FA é a encefalite, caracterizada por febre e manifestações neurológicas variadas associadas a alterações líquóricas e iniciadas 7 a 21 dias após a vacinação. A ressonância magnética pode ser normal ou indicar lesão em núcleos da base e tálamo. O líquido cefalorraquidiano (LCR) mostra pleocitose linfocítica com aumento de proteínas. Usualmente, os movimentos são transitórios e reversíveis¹⁻².

OBJETIVO

Relatar um caso de transtorno do movimento secundário a encefalite pós-vacinação de febre amarela e enfatizar a evolução e benignidade do quadro.

RELATO DE CASO

D.B.J, 76 anos, sexo masculino, hipertenso, diabético, apresentou queixas de mal-estar, febre, náuseas, mialgia, tremores nas mãos, instabilidade postural seguida de queda. Negava disfagia, artralgia, cefaléia, alteração visual, de força ou sensibilidade. Não procurou o hospital

imediatamente. Durante a semana, evoluiu com inapetência, febre diária, dificuldade ao deambular por não conseguir se manter em pé, letargia e confusão mental que flutuava ao longo do dia. Procuraram o hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, uma semana após o início dos sintomas. Medicações de uso contínuo: losartana, anlodipino, enalapril, metformina, sinvastatina e alopurinol. Histórico de vacinação contra febre amarela há 20 dias do início dos sintomas. Ao exame neurológico apresentava-se vígil, desorientado no tempo e espaço, com fala e linguagem preservadas. Observado tremor de repouso e ação bilateral nas mãos, rítmico e de baixa frequência, coordenação sem alterações, instabilidade postural comprometida, (não conseguia manter-se sentado no leito devido à queda para os lados e para trás), bradicinesia observada ao *finger tap*, com redução de amplitude e velocidade. Força muscular, sensibilidade e reflexos sem alterações. Ausência de sinais meníngeos. Solicitado sorologias de hepatite B, C, HIV e sífilis com resultados negativos. Ressonância magnética de crânio mostrava microangiopatia e redução volumétrica encefálica difusa usual para a faixa etária. Realizado exame de líquido cefalorraquidiano (LCR): células-58, linfócitos-96%, glicose-72 e proteína-69. Devido ao resultado do LCR foi iniciado aciclovir 10mg/kg/dose. Após alguns dias, o resultado do exame de reação em cadeia da polimerase (PCR) para febre amarela (IgM) foi positivo. Paciente evoluiu estável, com remissão total dos tremores, bradicinesia e instabilidade postural.

DISCUSSÃO

O parkinsonismo pós-encefalítico é um tipo relativamente raro de parkinsonismo. Geralmente ocorre vários anos após a encefalite, mas também pode ocorrer na fase aguda da infecção. A etiologia viral é um fato conhecido. Foi demonstrado que inúmeros vírus são neurotrópicos, e, portanto, penetram e comprometem o sistema nervoso. A disseminação viral para o sistema nervoso central (SÉC) acontece por disseminação hematogênica (arboviroses) ou neural (herpesvírus). Em relação à via hematogênica, o vírus alcança o

SÉC atravessando a barreira hematoencefálica, via plexo coroide, ou por diapedese. Entretanto, a doença surge a partir da propagação viral no SNC por agressão, penetração e lesão da célula susceptível. O neurotropismo viral se manifesta pela infecção de neurônios, neuróglia, micróglia e pia-aracnoide/epêndima. O vírus atinge o espaço subaracnóide através do plexo coroide, dispersando-se no LCR, e entrando em contato com as células meníngeas e endoteliais. Aspectos característicos consistem na presença de áreas de inflamação multifocal ou difusa no encéfalo, associadas à degeneração neuronal e neuronofagia³⁻⁴.

Alguns vírus são conhecidos por induzir parkinsonismo: coxsackie, flavivírus, HIV, varicela zoster, herpes simples, Epstein Barr e citomegalovírus. O parkinsonismo com início após infecção viral por dengue e febre amarela (FA) são menos comumente relatados. Sintomas parkinsonianos também foram observadas na encefalite devido ao sarampo e varicela, mas tais casos são relativamente raros e todos são transitórios⁵⁻⁶.

Segundo o Ministério da Saúde, no período de monitoramento de 1º de julho de 2017 a 30 de junho de 2018, foram confirmados 1.376 casos de FA no país e 483 óbitos. No estado de São Paulo, foram 3459 casos notificados, 555 confirmados e 203 óbitos. Desde abril de 2017, o Brasil adota o esquema de dose única da vacina, conforme recomendação da Organização Mundial de Saúde (67ª Assembléia Mundial de Saúde - 2014), respaldada em estudos que asseguram que uma dose é suficiente para a proteção por toda a vida⁷.

O vírus da FA é um RNA vírus da família *Flaviviridae*, que pertence ao gênero *Flavivirus*, relacionado aos vírus da dengue, da zika, da encefalite japonesa e do Oeste do Nilo. A vacina contra a FA – 17DD (vírus vivo atenuado) tem sido amplamente estudada. É produzida no Brasil desde 1937, atualmente pela Fundação Oswaldo Cruz – Bio-Manguinhos. Em sua composição inclui vírus vivos atenuados da subcepa 17DD ou 17D-204 (derivados de uma amostra isolada em Gana/1927 do vírus amarílico selvagem). Nos últimos anos investigaram-se sobre a resposta imune inata e adaptativa para

17D-204 e 17DD. Uma baixa viremia é detectada em aproximadamente metade dos vacinados após a imunização. A imunidade mediada por 17D ocorre dentro de 10 dias em 95% dos vacinados e induz a imunidade protetora contra todos do tipo selvagem conhecidos. A vacina 17D induz resposta imune humoral específica e rápida. Os anticorpos IgM são detectados de 3-7 dias pós-vacinação, alcançando um pico por duas semanas após a vacinação, e um declínio ao longo de vários meses⁸.

Como todas as vacinas, a vacina 17D provoca graves efeitos adversos raros após a imunização. No momento, o mecanismo do SAEs (eventos adversos graves) são pouco entendidos. A vacina de FA tem um excelente histórico de segurança com apenas casos raros do SAEs após a imunização. Os vacinados relatam dor no local a injeção, inflamação, dores de cabeça ligeiras, mialgia, febre de baixo grau, dores nas costas ou outros sintomas menores que ocorrem de 2-11 dias após a vacinação. Dois tipos de SAEs foram relatados, a doença neurotrópica associada a vacina (YEL-AND) e a doença viscerotrópica associada a vacina (YEL-AVD). É uma condição similar à infecção pelo tipo selvagem da FA⁸.

O viscerotropismo do vírus da FA infecta e lesa o fígado, baço, rins e o coração e o neurotropismo atinge o encéfalo (neocórtex, núcleos da base e neurônios do corno anterior) e as meninges e levar a um quadro de encefalite e/ou meningite. As afecções desmielinizantes podem acometer tanto o encéfalo quanto as raízes nervosas, causando, respectivamente, a encefalomielite aguda disseminada (ADEM) ou a síndrome de Guillain-Barré (SGB). Sinais neurológicos incluindo encefalite aguda, meningite e paralisia flácida aguda se desenvolvem em uma pequena percentagem de indivíduos infectados; sequelas de longo prazo são: parkinsonismo, distonias e alterações cognitivas⁹⁻¹⁰.

Epidemiologicamente, a frequência estimada de encefalite pós-vacinal durante campanhas vacinais foi de 5,8 por milhão no Quênia, 2 por milhão nos Estados Unidos e nenhum caso na Costa do Marfim, até o ano de 2002. No Brasil, onde se preconiza a vacinação a partir de 9 meses de idade, apenas um caso de encefalite foi

notificado no triênio 2001-2003 (22,8 milhões de doses aplicadas). Os casos de doença neurológica aguda notificada, no período 2007 a 2012, foram de 116 casos, ou seja, 0,2 casos por 100 mil doses aplicadas^{2,9}.

Hipomímia, rigidez, distúrbios da marcha e postura na fase aguda da encefalite devido ao sarampo, varicela, poliomielite e arboviroses são geralmente transitórios. A pleocitose linfocítica no LCR ocorreu em mais da metade dos pacientes. Pode haver lesão da substância negra no estudo de ressonância magnética de encéfalo, o que aponta para uma perfeita relação clínico-patológica. No caso relatado, a imagem de crânio foi normal, não se pode descartar a afecção. Assim como foi evidenciado presença do vírus da febre amarela no LCR através do PCR, com uma associação temporal à vacinação realizada previamente pelo paciente. Além disso, idade avançada (60 anos ou mais), história de distúrbio do timo, imunossupressão, sexo masculino e primeira vacinação contra a febre amarela são fatores de

risco vitais para eventos adversos graves após a vacinação contra a febre amarela¹¹⁻¹².

Os sintomas parkinsonianos podem apresentar boa resposta às baixas doses de levodopa ou carbidopa³. Como os sintomas geralmente são auto limitados e não incapacitantes, foi optado por não iniciar droga antiparkinsoniana neste caso e o paciente evoluiu com melhora total dos sintomas.

CONCLUSÃO

Os sintomas parkinsonianos ocorrem não somente na doença de Parkinson. As causas auto imunes e infecciosas devem ser extensamente investigadas quando ocorrem de maneira aguda. Nos quadros de parkinsonismo secundários às encefalites virais, os sintomas são geralmente auto limitados, com bom prognóstico. Assim, reconhecer esses sintomas e identificar a causa, auxilia no manejo sintomático adequado, contribuindo com a boa evolução da doença.

REFERÊNCIAS

1. Silva DJ, Fen CH, Della Coleta MV. Transtornos do movimento: diagnóstico e tratamento. 2ª ed. rev. e ampl. São Paulo: Omnifarma; 2016. p. 235-236.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 2ª ed. Brasília, (DF): Ministério da Saúde; 2008. p. 78-79. [Série A. Manual e Normas Técnicas em Saúde].
3. Liu X, Deng F, Chen L. Parkinsonism caused by viral encephalitis affecting the bilateral substantia nigra. Clin Neuroradiol. 2019; 29(3):571-73.
4. Puccioni-Sohler M. Encefalite viral. In: Brasil Neto JP. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p. 742-747.
5. Bopeththa BV, Ralapanawa U. Post encephalitic parkinsonism following dengue viral infection. BMC Res Notes; 2017; 10:655.
6. Alves RS, Barbosa ER., Scaff M. (1992). Postvaccinal parkinsonism. Movement Disorders. 7 (2), 178-180.
7. Brasil. Ministério da saúde. Ministério da Saúde divulga balanço de um ano da febre amarela [Internet]. 2018 [Citado 2020 Set 05]. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/44483-ministerio-da-saude-divulga-balanco-de-um-ano-da-febre-amarela>>.
8. Martins RM, Maia ML, Santos EM, Cruz RL, Santos PR, Carvalho SM, et al. Yellow fever vaccine post-marketing surveillance in Brazil. Procedia Vaccinol. 2010; 2(2):178-83.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 3. ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2014. p.75-76.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow Fever [Internet]. [cited 2020 Set 05]. Available from: <https://www.cdc.gov/yellowfever/>.
11. Neal JW. Flaviviruses are neurotropic, but how do they invade the CNS? J Infect. 2014; 69(3):203-215.
12. Florczak-Wyspiański J, Nawotczyńska E, Kozubski W. Yellow fever vaccine – associated neurotropic disease (YEL-AND) – A case report. Neurol Neurochir Pol. 2017; 51(1):101-105.

Elisa Carrara Ribeiro¹, Isabela Fernandes Jorge¹, Rogers Diego Ascef¹, Márcio Andrei Zanini¹, Giordano Estevão¹

Esquizofrenia, transtorno obsessivo-compulsivo e uso de clozapina

Schizophrenia, Obsessive-compulsive disorder and clozapine use

Relato de Caso e Revisão de Literatura

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

RESUMO

A esquizofrenia, cuja estratégia ainda é desconhecida, é uma doença com pico de incidência entre os 16 e 30 anos e considerada uma das principais causas de incapacidade permanente no Brasil. Cursa com sintomas positivos, como delírios, alucinações e desorganização do pensamento, e sintomas negativos, como embotamento afetivo, isolamento social e hipobulia. Apesar dos diversos tratamentos desenvolvidos, os antipsicóticos são considerados os medicamentos de primeira linha. No entanto, cerca de 30% dos pacientes permanecerão sintomáticos, serão considerados refratários aqueles que não obtiverem resposta ao tratamento após uso de dois antipsicóticos diferentes em doses adequadas e por, pelo menos, 6 semanas. A clozapina é o antipsicótico indicado na esquizofrenia refratária e, apesar da eficácia estabelecida, apresenta efeitos colaterais como convulsões, citopenias ou mesmo desenvolvimento e piora de sintomas obsessivos-compulsivos. O tratamento desses, por sua vez, segue os mesmos protocolos para a doença primária do transtorno obsessivo-compulsivo, com os inibidores seletivos da recaptção de serotonina considerados a medicação de primeira escolha. Este trabalho tem como objetivo realizar uma breve revisão da literatura acerca do transtorno obsessivo compulsivo induzido por clozapina em pacientes esquizofrênicos, partindo do relato de caso de um paciente acompanhado no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP.

Descritores: Esquizofrenia; Transtorno obsessivo-compulsivo; Clozapina

ABSTRACT

Schizophrenia is a disease with unknown etiology, its incidence is higher between 16 and 30 years and is considered one of the main causes of permanent disability in Brazil. It can cause positive symptoms such as delusions, hallucinations and disorganization of thoughts, and negative symptoms such as affective dullness, social isolation, and hypobulia. Despite the various developed treatments, antipsychotics are considered the first line medicines. However, about 30% of patients will remain symptomatic, and those who are unresponsive to treatment after using two different antipsychotics at appropriate doses for at least 6 weeks are considered refractory. Clozapine is the antipsychotic indicated for refractory schizophrenia and despite its established efficacy, it has side effects such as seizures, cytopenias or even development and worsening of obsessive-compulsive symptoms (OCS). The treatment of OCS follows the same protocols for primary obsessive-compulsive disorder (OCD), with SSRIs being the drug of first choice. This paper aims to perform a brief review of literature on clozapine-induced OCD in schizophrenic patients, based on the case report of a patient followed at the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP.

Keywords: Schizophrenia; Obsessive-compulsive disorder; Clozapine

Data de submissão: 10/01/2020

Data de aceite: 29/07/2020

Correspondência:

Elisa Carrara Ribeiro

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

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia está entre as dez principais causas mundiais de incapacidade permanente. Segundo dados do Ministério da Saúde de 2013, aproximadamente 0,6% da população é afetada pelo transtorno que se inicia com maior frequência entre os 16 e 30 anos de idade. A etiologia da esquizofrenia é desconhecida, mas evidências têm sugerido a contribuição de fatores genéticos, ambientais (ex: complicações obstétricas) e sociais (ex: pobreza).

A descoberta da clorpromazina nos anos 50 inaugurou uma época de tratamento farmacológico eficaz da esquizofrenia sendo bem aceito, atualmente, a medicação antipsicótica é a base para o seu tratamento¹. Antes de 1990, os antipsicóticos disponíveis eram os típicos ou de primeira geração (ex: clorpromazina, haloperidol) com exceção da clozapina, um antipsicótico atípico descoberto em 1958. Após 1990, vários antipsicóticos atípicos foram desenvolvidos para ter um perfil de efeitos colaterais menores. Até o presente, a clozapina, é o antipsicótico mais eficaz. Apesar dos avanços no tratamento da esquizofrenia, aproximadamente 30% dos pacientes não apresentam uma resposta satisfatória ao antipsicóticos e são considerados resistentes ao tratamento. Refratários são aqueles pacientes sem resposta a pelo menos dois medicamentos utilizados por pelo menos seis semanas, nas doses adequadas ou aqueles sem melhora de pelo menos 30% na Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS).

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) apesar de historicamente estar incluído pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana (DSM-IV) entre os chamados transtornos de ansiedade, no DSM V foi realocado para o grupo dos Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Transtornos Relacionados. O transtorno é caracterizado pela presença de obsessões e compulsões definidos respectivamente por pensamentos, imagens ou impulsos que invadem a mente e são acompanhados de ansiedade ou desconforto e comportamentos ou atos mentais voluntários e repetitivos, realizados para reduzir a aflição que acompanha as obsessões. Além desses, sintomas acessórios

(ou secundários), como ansiedade e sintomas depressivos; e comorbidades como transtornos de humor, transtornos de tiques, transtornos de uso e abuso de substâncias psicoativas, esquizofrenia e transtornos psicóticos podem estar presentes².

A clozapina é o tratamento farmacológico para a esquizofrenia refratária e está associada tanto ao surgimento como ao agravamento de Sintomas Obsessivos Compulsivos (SOC) mesmo em doses baixas. O surgimento de sintomas psicóticos em pacientes com Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) é mais raro sendo descrito em 1,7% dos casos e relacionada aparentemente a traços genéticos e insight pobre³⁻⁴.

A associação de SOC com antipsicóticos aumentou na década de 70 após a introdução da clozapina no mercado europeu. Os estudos apontam que esta associação esteja presente entre 20 e 70% dos pacientes com diferenças decorrentes dos critérios diagnósticos utilizados em cada estudo⁵.

OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo principal realizar uma revisão bibliográfica sobre a associação de sintomas obsessivos compulsivos e pacientes esquizofrênicos em uso da clozapina partindo do caso clínico de um paciente acompanhado no serviço de Psiquiatria do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP.

RELATO DE CASO

V.A.M, sexo masculino, 27 anos, branco, solteiro, cristão. Há 11 anos diagnosticado sob hipótese diagnóstica esquizofrênica segundo o CID-10. Apresentou evolução marcada por episódios recorrentes de delírios de conteúdo místico religioso e crença de ter sido adotado pelos seus pais; além dos sintomas psicóticos, queixava-se de insônia e apresentava humor hipotímico, comportamento agressivo e desorganizado, com episódio de coprofagia. Foi medicado com haloperidol, risperidona e clopixol depot apresentando acatisia e sintomas extrapiramidais, além de pouca melhora sintomática.

Diante da refratariedade ao tratamento, o regime de clozapina foi iniciado até a dosagem de 500mg, levando à remissão dos sintomas em dois meses de uso. Após suspensão abrupta da medicação e recidiva sintomática, a clozapina foi reintroduzida até a dose de 250mg, atingindo-se novamente a remissão da sintomatologia psicótica. A partir do quinto mês de tratamento nesta dosagem, o paciente passou a apresentar sintomas obsessivos compulsivos (SOC) referentes a contaminação, lavando diversas vezes as louças utilizadas nas refeições, lavando as mãos até o aparecimento de dermatite, checando a limpeza da mesa onde colocava os remédios e medo de adoecer e de engravidar sua irmã através de resto de secreção orgásmica que poderia permanecer em suas mãos. Apesar de insight fraco da falta de lógica existente em seus pensamentos, o paciente questionava continuamente sobre a possibilidade dos mesmos e apresentava-se ansioso ao tentar evitá-los. Frente ao quadro, foi introduzido sertralina 50mg ao dia. Após 4 semanas de tratamento, o paciente apresentou melhora significativa dos SOC sendo mantido com clozapina 250mg ao dia e sertralina 50mg ao dia.

Esquizofrenia

Conceito em evolução

As primeiras referências ao quadro, hoje conhecido como Transtorno Esquizofrênico, datam do ano de 1893, quando Emil Kraepelin redigiu a 4ª edição do seu Tratado de Psiquiatria. O termo *démence précoce* empregado por Benedict Morel para designar pacientes deteriorados de quadro patológico iniciado na adolescência foi reformulado por Kraepelin. O autor agrupava na chamada *dementia précoce*, patologias como a *hebefrenia*, *catatonia* e a *paranoia* que, apesar de díspares, apresentavam início precoce e evolução para um estado de empobrecimento intelectual irreversível. Na quinta edição de seu Tratado, o termo foi introduzido no capítulo das Doenças Degenerativas e, nas edições subsequentes, no das Doenças Metabólicas⁶.

Na oitava edição, Kraepelin definiu os dois pilares que formavam a síndrome: a) “O enfraquecimento das atividades emocionais que formam as molas propulsoras da *volição*” – atualmente considerado uma das primeiras referências aos sintomas negativos e; b) “A perda

da unidade interna das atividades do intelecto, *emoção e volição*”, que se apresentavam na forma de incoerência do pensamento, mudanças intensas do humor e inconstância do pragmatismo”⁷.

A definição da doença empregada por Kraepelin baseava-se em estudos observacionais com foco em seu caráter evolutivo. O autor observou, entre os pacientes, a presença de alucinações e pensamentos delirantes que se diferenciavam na evolução dos doentes, os quais apresentavam períodos de remissão sintomatológica dando origem à dicotomia Kraepeliana ou Psicose Maníaco Depressivo (PMD).

Mais tarde, uma nova corrente de pensamento, munido de teorias psicanalíticas, começou a surgir. Eugen Bleuler propôs, a partir de “A psicologia da demência precoce” de Jung, que a especificidade desta psicopatologia não era propriamente a qualidade dos complexos, mas a extrema fixação do sujeito a estes, instalando-se uma situação de absorção de todos os interesses do indivíduo em seu mundo psíquico, isolando-se dos laços afetivos e do próprio contato com a realidade. A visão bleuleriana colocaria em destaque a ruptura e a cisão da patologia, culminando, em 1911, no uso do termo “Esquizofrenia”⁸.

Não podemos, infelizmente, subtrairmos-nos à desagradável tarefa de forjar um novo termo para este grupo nosológico. (...) Chamo à Demência Precoce, Esquizofrenia porque conforme pretendo demonstrar, a cisão das funções psíquicas mais diversas é uma das suas características mais importantes. Por razões de comodidade uso esta palavra no singular, apesar deste grupo incluir provavelmente diversas doenças⁹.

O conceito de Eugen Bleuler assemelhava-se ao proposto por Kraepelin no segundo pilar, com mudanças em variáveis como a idade de início dos sintomas a doença podendo se iniciar em idades mais avançadas; e no padrão da sintomatologia, considerada por Bleuler mais importante que a evolução da doença. O uso do termo Esquizofrenias, no plural, como foi feito na época, o distanciava do pensamento kraepeliniano visto que não existiria uma única afecção, mas um grupo de condições com um núcleo psicopatológico comum. Bleuler observou nos pacientes a presença de sintomas nomeados

por ele como fundamentais ou primários, hoje conhecidos como os Quatro “As” de Bleuler: 1) Associação: observada na frouxidão do pensamento através do descarrilamento, roubo de pensamento e perseveração; 2) Afeto: é indiferente, embotado, empobrecido ou desregulado com hipersensibilidade, labilidade e inadequação; 3) Autismo: “Chamamos autismo ao desligamento da realidade combinado com a predominância relativa ou absoluta da vida interior.”, (e mais adiante) “Para os doentes o mundo autístico é tão verdadeiro como o mundo real ainda que por vezes uma outra realidade”; 4) Ambivalência: observada no afeto, volição e intelecto⁹.

Fariam também parte da afecção, os delírios, as alucinações, a catatonia, sintomas agrupados pelo autor no grupo dos sintomas acessórios que representariam uma reação da personalidade.

Cerca de três décadas mais tarde, em 1948, Kurt Schneider, frente à necessidade de reconhecer os sintomas que definiam a esquizofrenia, propôs uma nova divisão de sintomas em Primeira e Segunda Ordem. Os Sintomas de Primeira Ordem (SPO), não exclusivos da doença e podem estar ausentes em algumas apresentações. “Quando presentes permitem fazer um diagnóstico de probabilidade depois de excluída a possibilidade de existência de qualquer doença que justifique os sintomas”. Manifestam-se na forma de sonorização do pensamento, alucinações auditivas com vozes que comentam as atividades do enfermo, vivências de influência corporal, roubo do pensamento, sensação de influência sobre impulsos, sentimentos, pensamento ou vontade e percepção delirante¹⁰.

Os sintomas de Segunda Ordem envolvem a perplexidade, os pensamentos delirantes, as alterações do humor, os sintomas catatônicos, entre outros. Frente às diversas visões da esquizofrenia, em 1968, o DSM II, classificação de transtornos mentais pela Associação Psiquiátrica Americana, apresentou um conceito da doença com descrição sintomatológica pobre e considerou psicótico o paciente “incapaz de atender às demandas da vida diária”. No início da década de 70, pesquisadores da Universidade de Washington publicaram os primeiros critérios diagnósticos mais estruturados e restritos,

com inclusão de sintomas schneiderianos e bleulerianos, assim como um período mínimo de doença de 6 meses, retomando o conceito evolutivo kraepeliniano. Na Europa, os médicos britânicos, influenciados pelos estudos schneiderianos, dividiram, em 1974, os sintomas da esquizofrenia em dois grupos: positivos ou psicóticos (algo novo – e.g. delírios e alucinações) e negativos ou deficitários (reflexo da perda de capacidades e funções; e.g. embotamento afetivo, avolição) os quais, em 1980, definiram as duas síndromes da esquizofrenia: a positiva (tipo I), marcada por um quadro agudo, reversível, com boa resposta ao tratamento neuroléptico e decorrente de provável aumento de receptores dopaminérgicos e ausência de alterações cerebrais estruturais; e a negativa (tipo II) associada a uma má resposta ao tratamento neuroléptico com evolução crônica, provável redução de receptores dopaminérgicos e alterações cerebrais estruturais. Ainda em 1980, a terceira edição do DSM corroborava as mudanças descritas. No critério A, observavam-se sintomas bleulerianos e schneiderianos. No critério B, incluiu-se a noção kraepeliniana de “deterioração psíquica a partir de um nível prévio”, e no critério C, além dos 6 meses de história, a distinção com a doença maníaco-depressiva. O DSM-III-R (1987) manteve basicamente o mesmo algoritmo, enquanto o DSM-IV (1994) introduziu os sintomas negativos nos critérios A. A Organização Mundial de Saúde, através da 9ª Edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-9), realizou uma descrição sintomatológica, contemplando a presença de SPO, distúrbios do pensamento, embotamento afetivo, delírios e alucinações sem fazer referência, entretanto, à duração da doença. Já a CID-10, atual edição dessa classificação, além de fixar em um mês o tempo de duração da doença ativa, privilegia a presença de SPO para o diagnóstico.

Atualmente, o DSM V⁸ apresenta os seguintes critérios diagnósticos:

A. Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1) ou (2) ou (3):

1. Delírios. 2. Alucinações. 3. Discurso desorganizado. 4. Comportamento grosseira-

mente desorganizado ou catatônico. 5. Sintomas negativos (i.e., expressão emocional diminuída ou avolia).

B. Por período significativo de tempo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional).

C. Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao Critério A e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes em uma forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns).

D. Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque:

1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.

E. A perturbação não pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.

F. Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, estão também presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

Especificar se: Os especificadores de curso a seguir devem somente ser usados após um ano de duração do transtorno e se não

estiverem em contradição com os critérios de curso diagnóstico.

- Primeiro episódio, atualmente em episódio agudo: A primeira manifestação do transtorno atende aos sintomas diagnósticos definidos e ao critério de tempo. Um episódio agudo é um período de tempo em que são satisfeitos os critérios de sintomas.

- Primeiro episódio, atualmente em remissão parcial: Remissão parcial é um período de tempo durante o qual é mantida uma melhora após um episódio anterior e em que os critérios definidores do transtorno são atendidos apenas em parte.

- Primeiro episódio, atualmente em remissão completa: Remissão completa é um período de tempo após um episódio anterior durante o qual não estão presentes sintomas específicos do transtorno.

- Episódios múltiplos, atualmente em episódio agudo: Múltiplos episódios podem ser determinados após um mínimo de dois episódios (i.e., após um primeiro episódio, uma remissão e pelo menos uma recaída).

- Episódios múltiplos, atualmente em remissão parcial.

- Episódios múltiplos, atualmente em remissão completa.

- Contínuo: Os sintomas que atendem aos critérios de sintomas diagnósticos do transtorno permanecem durante a maior parte do curso da doença, com períodos de sintomas em nível subclínico muito breves em relação ao curso geral. Não especificado.

Especificar-se:

- Com catatonia (consultar os critérios para catatonia associada a outro transtorno mental).

- Especificar a gravidade atual: A gravidade é classificada por uma avaliação quantitativa dos sintomas primários de psicose, o que inclui delírios, alucinações, desorganização do discurso, comportamento psicomotor anormal e sintomas negativos. Cada um desses sintomas pode ser classificado quanto à gravidade atual (mais grave nos últimos sete dias) em uma escala com 5 pontos, variando de 0 (não presente) a 4 (presente e grave).

Neurobiologia

Kraepelin, mesmo sem conhecer as causas reais da doença, ao agrupar a *Dementia Praecox* no grupo das demências endógenas, centralizou o estudo da fisiopatologia do transtorno nos processos neurodegenerativos¹¹.

Alzheimer, entretanto, sendo o primeiro a conduzir estudos neuropatológicos, não observou gliose reativa, diferenciando os processos neuropatológicos envolvidos na esquizofrenia das demências senis. As dificuldades metodológicas inerentes aos estudos neuropatológicos, os achados inconsistentes e o advento dos antipsicóticos na década de 1950, fizeram com que as pesquisas passassem a focar nos neurotransmissores como elementos centrais na gênese da esquizofrenia¹².

Em 1952, a clorpromazina, em estudos de Delay e Deniker, mostrou-se efetiva para o tratamento da esquizofrenia. Na década seguinte, Carlsson demonstrou, em ratos, que a clorpromazina e o haloperidol aumentavam os níveis de metabólitos da dopamina em certas regiões do cérebro. Aventou-se assim a hipótese de que na esquizofrenia existe um aumento na capacidade de síntese e liberação deste neurotransmissor assim como uma sensibilização pré-sináptica a este. Laruelle et al.¹³, demonstraram um aumento da liberação de dopamina após administração de anfetamina em pacientes esquizofrênicos quando comparados a controles, primeira evidência in vivo de desregulação de neurônios dopaminérgicos na esquizofrenia. Seeman et al.¹⁴ documentaram uma relação entre a potência dos diferentes antipsicóticos e sua afinidade pelos receptores dopaminérgicos D2. Atualmente, sabe-se que todos os antipsicóticos bloqueiam receptores D2, mas com diferentes graus de afinidade¹⁵. Existe ainda uma relação entre o grau de ocupação dos receptores D2, a resposta clínica e os sintomas extrapiramidais¹⁶.

A partir dessas observações, formulou-se a "Hipótese dopaminérgica", segundo a qual os sintomas positivos são decorrentes de alterações nos níveis de dopamina no estriado e os sintomas negativos são atribuídos a uma hipofunção dopaminérgica no córtex pré-frontal¹⁷. No entanto, a teoria dopaminérgica isoladamente é falha em explicar algumas questões, tais como as alterações estruturais cerebrais e a pobre eficácia

dos antipsicóticos sobre os sintomas cognitivos e negativos.

Buscando responder a essas questões, a teoria serotoninérgica foi elaborada, na década de 1950, após a observação de que o LSD (ácido lisérgico), por intermédio do antagonismo de receptores serotoninérgicos, causa sintomas como desrealização, despersonalização e alucinações visuais, experiências semelhantes a alguns sintomas da esquizofrenia. No entanto, com o surgimento dos antipsicóticos atípicos, no final da década de 80, as evidências em favor da teoria dopaminérgica fizeram com que essa ideia fosse deixada de lado. Os atípicos, também chamados de antipsicóticos de segunda geração, apresentavam afinidade maior por receptores serotoninérgicos em detrimento dos receptores dopaminérgicos e acreditava-se que a ação serotoninérgica fosse melhor para os sintomas negativos além de ter reações protetoras sobre a indução de sintomas extrapiramidais¹⁸. Kapur e Seeman¹⁹, discordaram dessa observação ao apontar as seguintes evidências: antipsicóticos típicos, como a clorpromazina, mostram graus comparáveis aos atípicos de ocupação 5-HT_{2A}; a ocupação máxima 5-HT_{2A} é obtida com doses de atípicos que não são antipsicóticas e os atípicos só se tornam efetivos quando a ocupação de D₂ excede 65%, limiar que não difere do necessário para a ação do haloperidol. Dessa forma, a teoria serotoninérgica como modelo explicativo da esquizofrenia é controversa e carece de evidências mais consistentes.

O glutamato, principal neurotransmissor excitatório cerebral, também tem sido investigado na neurobiologia do transtorno esquizofrênico. A hipótese glutamatérgica baseia-se na neurotransmissão irregular mediada pelo receptor (NMDA) N-metil-D-aspartato, resultando em aumento na liberação de glutamato nos receptores não NMDA. A principal evidência desta disfunção está na presença de sintomas psicóticos em voluntários saudáveis ou exacerbação dos mesmos em pacientes esquizofrênicos, após ingestão de fármacos com ação antagonista NMDA como a fenciclidina. Postula-se ainda a integração entre os sistemas glutamatérgico e dopaminérgico visto que administração crônica de fenciclidina reduz o turnover de dopamina no córtex frontal e aumenta a liberação de dopamina

em regiões subcorticais, particularmente no núcleo accumbens, deixando claro que são conceitos complementares na compreensão da patogênese da esquizofrenia. Discute-se também o envolvimento da norepinefrina, do GABA, acetilcolina e nicotina na gênese dos sintomas.

Epidemiologia

Segundo dados do “Ministério da Saúde: Esquizofrenia - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas”²⁰, portaria n.364, de 9 de abril de 2013, os transtornos esquizofrênicos afetam aproximadamente 0,6% da população com variação de 0,6% a 3%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados. Não há evidência de diferença entre os gêneros. A doença tende a acometer mais precocemente os homens com a abertura do quadro entre os 10 e 25 anos. Entre as mulheres, foi constatado dois picos de abertura, sendo o primeiro entre os 25 e 35 anos e o segundo na meia idade, após os 40 anos, representando de 3 a 10% das pacientes. O diagnóstico após os 45 anos impõe a nomenclatura de esquizofrenia de início tardio e geralmente apresenta boa evolução. O prognóstico é variável com aproximadamente 30% dos casos apresentando recuperação completa ou quase completa, cerca de 30% com remissão incompleta e prejuízo parcial de funcionamento e outros 30% com deterioração importante e persistente da capacidade de funcionamento profissional, social e afetivo.

Curso da doença

A despeito da abertura do quadro esquizofrênico com os sintomas objetivamente detectáveis, é possível, através de uma avaliação retrospectiva, observar a presença de sinais e sintomas pré-mórbidos. Os mesmos são, em geral, as primeiras evidências da doença e imperceptíveis aos familiares dos pacientes. Na história pré-mórbida típica, os pacientes apresentam personalidade esquizoide ou esquizotípica, caracterizadas como quietas, passivas ou introvertidas; há relatos de não ter amigos próximos e mostrarem preferência por atividades isoladas como televisão, música ou games de computador. Na adolescência, inicia-se a fase prodrômica, a qual pode durar um ano ou mais até a abertura do quadro psicótico manifesto, sendo observadas alterações da funcionalidade em ativida-

des ocupacionais, sociais e pessoais. O paciente pode desenvolver interesse por ideias abstratas e questões ocultas ou religiosas além de apresentar comportamento acentuadamente excêntrico, afeto anormal, discurso incomum e experiências perceptuais estranhas. Alterações sociais ou ambientais, tais como a mudança para cursar universidade em outra cidade, o uso de uma substância ou a morte de um parente, podem precipitar os sintomas. O curso clássico é de exacerbações e remissões. Após o primeiro episódio psicótico, o paciente se recupera de forma gradual e funciona de modo relativamente normal por um período. As recaídas são comuns nos primeiros cinco anos após o diagnóstico e em geral indicam o curso da doença. A deterioração do funcionamento basal é maior após cada recaída e, apesar dos sintomas positivos apresentarem tendência a ser menos graves com o tempo, a gravidade dos sintomas negativos ou deficitários pode piorar.

Tratamento da esquizofrenia

No tratamento da esquizofrenia, os focos são a remissão dos sintomas e a reabilitação do paciente. Os antipsicóticos são considerados o tratamento de primeira linha em qualquer estágio da doença. Apresentam, entretanto, taxa de resposta de cerca de 70%. Muitas vezes são necessárias intervenções com outras classes medicamentosas²¹.

A melhora clínica pode ser estimada por meio da Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPR), sendo definida através do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde a partir de uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala²⁰. (Brasil, 2013).

Tratamento de primeira linha: clozapina

Nos episódios agudos da doença, a escolha da medicação antipsicótica deve levar em conta a resposta prévia, perfil de efeitos colaterais e preferência do paciente, já que evidências demonstram eficácia equivalente em doses ajustadas para qualquer antipsicótico²⁰.

O Ministério da Saúde, recomenda a clozapina como primeira linha para o tratamento de esquizofrenia em todos os níveis, assim como considera seu uso em caso de refratariedade a pelo menos 2 medicamentos utilizados por pelo menos 6 semanas, nas doses adequadas, e se não

houver melhora de pelo menos 30% na Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS).

Uma avaliação da evidência científica demonstrou que este medicamento foi considerado superior para pacientes não responsivos a outros antipsicóticos e sua indicação permanece para esses casos, demonstrando superioridade (Brasil, 2013).

Há ainda a indicação em caso de risco alto de suicídio e discinesia tardia de repercussão significativa, mesmo antes de completar 6 semanas ou de se observar melhora de 30% na escala (Brasil, 2013). Em caso de distonia tardia, a clozapina pode ser indicada como substância de primeira ou segunda escolha²².

Tempo de tratamento

Em função do início de ação mais tardio da clozapina, terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 6 meses de uso de 300-800 mg/dia, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (escalas) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos como convulsões, citopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000/mm³ ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm³ ou plaquetas abaixo de 100.000/mm³) ou conforme avaliação médica especializada (Brasil, 2013).

Cuidados especiais

Caso haja intolerância a clozapina por agranulocitose, a troca poderá ser realizada por olanzapina, quetiapina, risperidona ou ziprasidona, dando-se preferência aos medicamentos que não foram utilizadas nos tratamentos iniciais (Brasil, 2013).

Embora raro, deve-se sempre tomar cuidado com o risco de pancitopenia e agranulocitose.

Monitoramento

A clozapina pode se associar à epilepsia em pacientes com convulsões ou retardo mental, devendo ser incluído, obrigatoriamente o parecer de um neurologista. Recomenda-se, devido ao risco hematológico, a realização de hemograma completo semanalmente, a cada aumento de dose nas primeiras 18 semanas de tratamento e mensalmente ao longo de todo o tempo de tratamento; citopenias caracterizadas por leucopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000/

mm³ ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm³) ou por plaquetopenia (contagem de plaquetas abaixo de 100.000 /mm³), devem ser avaliadas. Em caso de risco grave de suicídio, o medicamento somente pode ser dispensado para o responsável legal, com registro claro de alerta para a dose letal (2,5 g).

Efeitos colaterais

Dentre os efeitos colaterais cardiovasculares da clozapina, são observados a taquicardia, hipotensão ortostática e distúrbios de condução. A hipotensão, quando ocorre, é mais frequentemente observada nas duas primeiras semanas de tratamento. A hipersalivação, observada em cerca de 30% dos pacientes, costuma responder à redução da dose ou ao tratamento com anticolinérgicos. O ganho de peso, comum com o uso da clozapina, correlaciona-se positivamente com a resposta clínica e pode alcançar, em média, 6 kg ou 9% do peso corpóreo em 16 semanas. A magnitude do ganho de peso correlaciona-se positivamente com a resposta clínica.

Transtorno obsessivo-compulsivo

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é definido pela presença dos sintomas cardinais de obsessão e compulsão. A obsessão é caracterizada por pensamentos intrusivos e repetitivos na forma de impulsos ou imagens, que desencadeiam ansiedade e que o indivíduo não é capaz de suprimir; a compulsão por comportamentos repetitivos ou atos mentais que ocorrem em resposta a uma obsessão e que deve ser realizada de acordo com regras rígidas com a intenção de reduzir a angústia causada pelas obsessões. A doença é heterogênea e pode variar muito entre os pacientes. Assim, para o diagnóstico ser estabelecido, é necessário que os sintomas causem angústia intensa, consumam pelo menos 1 hora do dia ou causem interferência significativa na funcionalidade. O DSM V ainda inclui dois especificadores importantes como o insight (crítica sobre a doença) e sintomas de tique²³.

Historicamente, o TOC é classificado junto aos transtornos de ansiedade, mas no DSM V ele foi movido para uma categoria própria chamada Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Transtornos Relacionados, que inclui condições caracterizadas por tipos específicos de preocupações ou

comportamentos repetitivos. Essa mudança reflete a observação de que ansiedade não é necessariamente um sintoma central e que, para muitos indivíduos, comportamentos evitativos podem diminuir a ansiedade e se tornar o sintoma principal da doença. Outros transtornos dentro desta categoria são transtorno dismórfico corporal, de acumulação, tricotilomania, de escoriação (skin-picking), induzido por substância ou medicamento e devido a outra condição médica.

A diferenciação entre TOC e outros transtornos relacionados é baseada no conteúdo e características dos pensamentos e comportamentos. No transtorno dismórfico corporal o foco é exclusivamente na percepção de defeitos na aparência do indivíduo enquanto na tricotilomania e skin-picking, os atos de puxar cabelo e ou de se escoriar, respectivamente, não são acompanhados de obsessões. É importante estabelecer as diferenças entre essas condições uma vez que a abordagem do tratamento é significativamente diferente.

Nos transtornos ansiosos, pensamentos reverberantes ou preocupações podem surgir, mas são tipicamente relacionadas a preocupações compreensíveis da vida enquanto nas obsessões, estas geralmente são exageradas ou sobre preocupações irreais ou irracionais e acompanhadas por compulsões. Pacientes deprimidos também podem expressar ruminações congruentes com o humor porém não são vivenciadas como intrusivas, condições que as diferenciam das obsessões.

Outros diagnósticos psiquiátricos diferenciais incluem transtornos alimentares, tiques, transtornos psicóticos e personalidade obsessiva-compulsiva. Algumas medicações, como os antipsicóticos, podem induzir ou exacerbar sintomas de TOC. Em publicações científicas, esse efeito colateral é cada dia mais relatado e descrito.

A prevalência do TOC é estimada entre 1% a 3% em adultos e adolescentes, mas é ainda maior na prática clínica devido sua cronicidade. A idade de início segue um padrão bimodal, com os sintomas surgindo na infância e adolescência, mais frequentemente em homens, e no início da idade adulta em mulheres. Apenas 14% a 56% dos pacientes procuram tratamento e o diagnóstico leva, tipicamente, 8 a 10 anos.

Bases neurobiológicas

As hipóteses atuais sobre a fisiopatologia do TOC derivam de neuroimagens, testes neuropsicológicos e pesquisas farmacológicas. O modelo mais influente aponta para uma disfunção no circuito cortico-estriato-talâmico-cortical resultando em um desequilíbrio entre as vias excitatória glutamatérgica e inibitória gabaérgica. De acordo com esta hipótese, os sintomas obsessivos compulsivos são causados por falha na interação entre essas estruturas e a amígdala, envolvida na modulação afetiva dos comportamentos do TOC²⁴.

Os estudos de neuroimagem com tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia por emissão de fóton único (SPECT) de alguns pacientes demonstram atividade aumentada no córtex cingulado anterior bem como padrões diferentes na ativação no lobo caudado que reduzem ou cessam após tratamento com medicamentos e terapia cognitiva comportamental. As evidências sugerem que menor atividade no córtex orbito frontal antes do tratamento prediz melhor resposta aos inibidores de recaptação de serotonina. Apesar dos achados acima, os estudos de neuroimagem não são recomendados de rotina para avaliar a evolução de indivíduos com TOC devido à grande variabilidade dos resultados entre os pacientes e sua limitação clínica.

Em relação aos testes neuropsicológicos realizados nos pacientes com TOC, estes sugerem além de uma disfunção cognitiva, uma rigidez e repetitividade como características do transtorno levantando a hipótese de que estes indivíduos têm habilidade reduzida para mudar seus comportamentos frente a mudanças ambientais. No entanto, esses achados podem ser secundários aos déficits de organização verbal espontânea durante a codificação das informações assim como decorrentes de diferenças no tempo de reação e não em erros na resposta final.

Tratamento do TOC

O tratamento de primeira linha baseia-se na farmacoterapia com inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS) e terapia cognitivo-comportamental (TCC).

Antes de iniciar o tratamento, a psicoeducação é vital para pacientes com TOC.

Esses pacientes podem ter a ideia de que seus pensamentos são “ridículos” ou “horríveis”, principalmente aqueles com conteúdo violento ou sexual. Assim, é importante desestigmatizar a doença desde o início, explicando que todos podem ter pensamentos bizarros e inapropriados que cruzam a mente e que ninguém consegue controlá-los.

Farmacoterapia

Segundo guidelines publicados por organizações como *Canadian Psychiatric Association*, *American Psychiatric Association* e *National Institute for Health and Care Excellence*, existem evidências Nível I para todos os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Apesar de citalopram e escitalopram serem opções off-label nos Estados Unidos, os estudos não demonstraram diferenças entre os ISRS, sugerindo que todos são equivalentes em sua eficácia com a vantagem de também agirem nos transtornos de humor e ansiosos, frequentemente comórbidos ao TOC²⁵.

Duas diferenças importantes ocorrem no uso dos ISRS no TOC quando comparados ao tratamento para depressão maior. Em primeiro lugar, a dose necessária geralmente é maior do que a recomendada; como resultado, a dose alvo tipicamente excede a dose usada em depressão. Em segundo lugar, o tempo para início de ação da droga e percepção de seus benefícios é maior levando em média de 6 a 10 semanas. Seguindo essa proposta, é recomendado que aguarde por 12 semanas ou mais pelo efeito da medicação antes de trocar por outro medicamento.

A dose máxima recomendada para citalopram é de 60-80mg/dia, excedendo as recomendações tanto do US Food and Drug Administration quanto do Health Canada devido a riscos cardíacos de prolongamento de QT. O uso de altas doses pode ser manejado com a monitorização com ECG seriado. O escitalopram tem dose recomendada de até 40mg/dia, seguindo a mesma conduta de monitoramento cardíaco. Em idosos, o aumento das doses deve ser cauteloso, sendo estabelecido alvo de 20mg/dia de citalopram e 10mg/dia de escitalopram para maiores de 65 anos.

A maioria dos pacientes em uso de ISRS atinge uma melhora modesta, com redução

de 25% a 35% na gravidade do quadro. Aproximadamente 60% dos indivíduos irão responder à primeira medicação testada. O resultado é que resta um grande número de pacientes sem resposta ao tratamento e sendo necessário tentar um segundo ISRS. Se este também falhar, a maioria dos guidelines recomenda a troca para tratamento de segunda linha, como a clomipramina ou o inibidor de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) venlafaxina. Desvenlafaxina é o metabólito ativo da venlafaxina e, portanto, é esperado que sua eficácia seja similar, mas não há ensaios controlados publicados para o tratamento do TOC. Duloxetine e mirtazapina foram listadas como opções em segunda linha, sendo que diversos estudos recentes têm estabelecido sua eficácia. As doses indicadas dos ISRS estão indicadas na tabela 1.

Devido à eficácia da clomipramina, esta foi por muito tempo considerada o padrão-ouro para tratamento do TOC. Atualmente é classificada como segunda linha devido ao perfil de efeitos colaterais, impacto na condução cardíaca, diminuição do limiar convulsivo e risco de toxicidade. Segundo os protocolos, seu uso como potencializador de um ISRS também está indicado apesar de nenhum ensaio clínico controlado apoiar essa conduta.

Outra opção frequentemente usada e recomendada é a potencialização com antipsicóticos atípicos (APA). Apesar de ser recomendação Nível I, ensaios controlados randomizados têm demonstrado uma melhora mais expressiva na associação do ISRS com TCC ao invés de APA. Além disso, uso a longo prazo de APA está associado a ganho de peso significativo e riscos metabólico e cardiovascular. Outros psicotrópicos como bupropiona, clonazepam e outros benzodiazepínicos não funcionam no TOC e devem ser evitados para essa indicação.

Geralmente, é recomendado que a farmacoterapia seja mantida por um período de pelo menos 1 ano, com grande risco de recidiva dos sintomas em caso de descontinuação precoce do medicamento. Em pacientes com quadro grave ou naqueles que foram tentadas várias medicações, sugere-se o tratamento de manutenção de longo prazo para manter a estabilidade.

Tabela 1: Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e doses no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo

| SRI | Dose inicial e dose adicional (mg/dia) ^a | Dose alvo usual (mg/dia) | Dose máxima usual (mg/dia) | Dose máxima prescrita ocasionalmente (mg/dia) ^b |
|--------------|---|--------------------------|----------------------------|--|
| Citalopram | 20 | 40-60 | 80 | 120 |
| Clomipramina | 25 | 100-250 | 250 | - |
| Escitalopram | 10 | 20 | 40 | 60 |
| Fluoxetina | 20 | 40-60 | 80 | 120 |
| Fluvoxamina | 50 | 200 | 300 | 450 |
| Paroxetina | 20 | 40-60 | 60 | 100 |
| Sertralina | 50 | 200 | 200 | 400 |

A: Alguns pacientes podem necessitar iniciar com metade dessas doses ou menos para minimizar os efeitos colaterais

B: Essas doses às vezes são usadas por metabolizadores rápidos, ou por pacientes com moderado ou nenhum efeito colateral e respostas terapêuticas inadequadas após 8 semanas ou mais da dose máxima usual.

C: Os níveis plasmáticos combinados de clomipramina mais desmetilclomipramina 12 horas após a dose devem ser mantidos abaixo de 500 ng / ml para minimizar o risco de convulsões e retardo de condutância cardíaca.

D: A sertralina, sozinha entre os SSRIs, é melhor absorvida com alimento

American Psychiatric Association) (modif.)²⁶. http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.

Psicoterapia

A terapiacognitivo-comportamental (TCC) é a mais eficiente no tratamento do TOC e a única terapia que tem evidências robustas para essa indicação, sendo estabelecida como padrão-ouro no transtorno. Baseia-se nos princípios de exposição aos gatilhos de ansiedade ou fatores estressantes, geralmente combinado a abordagem cognitiva em que o paciente identifica e aprende a modificar pensamentos e crenças exageradas ou mal adaptativas. A TCC comum, usada em depressão, é ineficiente no tratamento e deve ser utilizada a técnica desenvolvida especificamente para o TOC.

Fatores como *insight* (reconhecimento de que as crenças são exageradas ou irreais), depressão grave, ideação suicida e transtornos de personalidade podem limitar a resposta da TCC, sendo que aqueles com *insight* pobre podem ser bastante resistentes a deixar seus rituais. O terapeuta deverá também realizar acolhimento da família e compreensão da dinâmica familiar. Muitas famílias acabam se adaptando ao paciente, de forma que toda a rotina permita que o paciente evite desencadeantes de ansiedade e diminua seus rituais. Esses comportamentos, no entanto, irão ajudar a manter os medos obsessivos. A psicoeducação da família e intervenções para reduzir essa acomodação têm se mostrado muito

eficiente no controle do TOC e deve ser integrado ao TCC.

Outras modalidades no tratamento do TOC incluem estimulação magnética transcraniana, ainda considerado experimental, neurocirurgia ablativa e estimulação cerebral profunda.

Sintomas obsessivos-compulsivos induzidos por clozapina

Sintomas obsessivos-compulsivos (SOC) são os sintomas de obsessão e/ou compulsão que não preenchem critérios para o diagnóstico de TOC. É comum a presença de SOC ou comorbidade de TOC na esquizofrenia, com prevalências de 10%-64% e 7,8%-29,8%, respectivamente²⁷. No entanto, há também relatos de piora ou mesmo de surgimento de SOC ou TOC nos pacientes com esquizofrenia em uso de antipsicóticos de segunda geração. Entre estes, o com maior número de casos reportados é a clozapina, prescrita justamente em casos mais graves e refratários, com uma gama maior de sintomas. Os SOC e TOC estão presentes em cerca de 20% dos pacientes em uso desta medicação²⁸. Alguns estudos sugerem que o risco é maior naqueles com maior gravidade da doença de base, doses mais altas de clozapina e maior tempo de uso da medicação. Existem, ainda, indícios de

maior risco para desenvolvimento de SOC em esquizofrênicos em uso de antipsicóticos atípicos com alterações no gene SLC1A1 (responsável pela codificação do transportador neuronal glutamatérgico), indicando uma predisposição genética ao quadro⁴. O tempo do início dos sintomas pode variar de 1 mês a 5 anos. Quando o diagnóstico é incorreto e o SOC interpretado como piora da própria psicose, pode-se optar por aumento da dose de clozapina, piorando ainda mais os sintomas ou mesmo a suspensão do tratamento pela crença da falha do mesmo.

O mecanismo de indução e agravamento dos SOC pela clozapina ainda não está totalmente elucidado, mas parece estar relacionado à sua ação antiserotoninérgica e antagonismo dos receptores 5-HT_{1c}, 5-HT_{2a} e 5-HT_{2c}, combinada com a potência fraca de bloqueio dopaminérgico²⁹. Essa teoria segue a mesma linha dos estudos sobre as ações terapêuticas dos ISRS como medicamentos anti-obsessivos. Outros mecanismos aventados são as interações recíprocas da clozapina com os receptores serotoninérgicos levando a uma alteração da neurotransmissão glutamatérgica e o efeito nos receptores serotoninérgicos dos gânglios da base, locais em que justamente há maior concentração de receptores 5-HT_{2a} e 5-HT_{2c}.

O tratamento para SOC ou TOC induzidos por clozapina tem os mesmos pilares da doença primária, consistindo em farmacoterapia e psicoterapia (TCC). Ainda não há muitos estudos acerca da TCC em pacientes esquizo-obsessivos, mas algumas revisões têm encontrado resultados favoráveis, com redução significativa da gravidade dos SOC³⁰.

Os *guidelines* da Associação Americana de Psiquiatria (*American Psychiatric Association*)²⁶ sugerem o tratamento de SOC com ISRS tanto em pacientes esquizofrênicos em uso de antipsicóticos atípicos quanto nos em uso dos típicos²⁶. Foi evidenciada eficácia particular no caso da fluvoxamina naqueles pacientes medicados com clozapina. O paradoxo no tratamento de SOC ou TOC é exatamente pela resposta a antipsicóticos nos casos refratários a ISRS, uma vez que aqueles podem induzir SOC e TOC em pacientes com esquizofrenia, como discutido anteriormente. Em terapia combinada com antipsicóticos, a melhor opção é o aripiprazol devendo ser iniciado em dose mínima e aumentado gradualmente para que a

menor dose efetiva e bem tolerada seja prescrita. Este medicamento pode ajudar no alívio dos SOC induzidos, além de permitir certa redução da dose de clozapina mantendo um bom controle da esquizofrenia, devido ao sinergismo entre as duas drogas. Com isso, há o benefício adicional de melhora do perfil metabólico.

DISCUSSÃO

Os antipsicóticos são a base para o tratamento na esquizofrenia, reduzindo a sintomatologia psicótica e prevenindo recaídas. Entretanto, estudos recentes apontam que cerca de 10 a 20% dos pacientes apresentam pouco benefício com o uso dos neurolépticos de primeira geração e 20 a 30% dos pacientes apresentam recaídas durante o primeiro ou segundo ano de tratamento de manutenção¹. Parte desses pacientes contribui para o subgrupo de doentes refratários. Segundo o *Schizophrenia Algorithm da International Psychopharmacology Algorithm Project* (IPAP), um paciente é considerado refratário se não responder a dois tratamentos de quatro a seis semanas de duração com dois antipsicóticos de segunda geração (ASG), ou a tratamento com um antipsicótico de primeira geração (APG), se não estiverem disponíveis ASGs³.

A clozapina é o tratamento farmacológico para a esquizofrenia refratária e pode estar associada tanto ao surgimento como ao agravamento de SOC mesmo em doses baixas. Os SOC são observados em 25 a 64% dos pacientes com esquizofrenia, e desses 8-26% cumprem os critérios para o TOC clinicamente significativo, o que resulta em pior prognóstico dado os níveis inferiores de reabilitação e funcionalidade apresentados por esses pacientes. Um estudo de metanálise e meta-regressão combinatória identificaram a incidência de TOC na esquizofrenia em 13,6% dos pacientes. Por outro lado, apenas 1,7% dos pacientes com TOC apresentam sintomas psicóticos e 4-12%, a comorbidade com esquizofrenia. Atualmente, a explicação para o desenvolvimento dos SOC está no mecanismo de ação primária da clozapina. A medicação bloqueia o receptor serotoninérgico 5HT_{1a}, resultando em maior liberação de serotonina em detrimento do bloqueio dopaminérgico, o que torna o SOC farmacologicamente viável. Diversos argumentos independentes apontam uma interação causal entre o tratamento com neuroléptico de segunda

geração e o início dos SOC, dentre eles a não constatação destes sintomas em pacientes em uso de neuroléptico típico e a melhora dos sintomas após a redução da dose do medicamento^{4, 23-25}.

Hoje em dia, o que se sabe sobre o substrato neuroanatômico do transtorno obsessivo compulsivo (TOC) está diretamente relacionado ao papel da serotonina. Este neurotransmissor é liberado por células cujo corpo celular encontra-se no núcleo da rafe do mesencéfalo, considerado o principal candidato na fisiopatogenia do TOC. Estudos com SPECT mostram hiperativação do núcleo, do tálamo e do córtex órbito frontal nos pacientes com TOC²⁷.

Assim, o uso de ISRS está indicado neste transtorno à medida que reduz a sensibilidade do receptor serotoninérgico e a liberação de 5-HT na via serotoninérgica mesoestriatal. Adicionalmente, uma variedade no polimorfismo do gene tem sido proposta como causa dos SOC e TOC secundário ao uso da clozapina²⁸.

Os SOC são marcados por obsessões, definidos como pensamentos persistentes, angustiantes, repetitivos e intrusivos não relacionados ao pensamento delirante; e compulsões, ou seja, rituais repetitivos, direcionados ao objetivo de neutralizar as obsessões (ex. lavagem repetida das mãos, comportamento de checagem, conta-

gem e limpeza) e clinicamente distinguíveis dos maneirismos e posturas esquizofrênicas segundo o SCID-P.

Observam-se nos pacientes que desenvolvem SOC secundário ao uso da clozapina, uma correlação entre o tempo de uso da medicação e a severidade dos sintomas o que é confirmado através do aumento da prevalência destes ao longo do tratamento.

CONCLUSÃO

O caso descrito demonstra o aparecimento de SOC em paciente jovem, portador de esquizofrenia refratária. A clozapina foi prescrita conforme preconizado na prática clínica e os SOC surgiram mesmo com dose baixa desta. A associação de sertralina, um ISRS, à clozapina levou à remissão dos SOC e à melhora gradual do quadro.

A clozapina é um neuroléptico atípico que difere dos antipsicóticos convencionais devido ao seu espectro de ação e variedade de efeitos adversos. Tem sido descrito SOC secundário ao seu uso com maior frequência desde a sua introdução no mercado. Apesar de não ser reconhecido como efeito adverso grave, resulta em pior prognóstico da doença sendo o seu reconhecimento e tratamento necessários.

REFERÊNCIAS

1. Kane JM. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993; 19(2):287-302.
2. Weissmann MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder: the cross national collaborative group. *J Clin Psychiatry.* 1994; 55(3 Suppl.):5-10.
3. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoy B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(5):318-78.
4. Schirmbeck F, Zink M. Clozapine-Induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a critical review. *Curr Neuropharmacol.* 2012; 10(1): 88-95.
5. Reis F. Da demência precoce à esquizofrenia. *Psicologia.* 2000; 14(1):11-24.
6. Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000; 22(1):23-6.
7. Durval R. As esquizofrenias segundo Eugen Bleuler e algumas concepções do século XXI. *Rev Psiquiatr.* 2011; 2011.
8. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic criteria. Washington, DC: DSM; 2013.
9. Bleuler E. Dementia praecox, or the group of Schizophrenias. New York: International University Press; 1911.

10. Schneider K. Primary and secondary symptoms in schizophrenia. In: Hirsch SR, Shepherd M, (Ed's). Themes and variations in European psychiatry: an anthology. Bristol: John Wright and Sons Ltd; 1974.
11. Kaepelin E. D mence precise. In: La psychose irreversible. Paris: Analytica Narvin Editeur; 1987.
12. Araripe Neto AG, Bressan RA, Bussato Filho G. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. Arch Clin Psychiatry. 2007; 34 Suppl. 2:198-203.
13. Laruelle M, et al. Single photon emission Computed Tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93:9235-40.
14. Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wong K. Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. Proc Natl Acad Sci USA. 1975; 72(11):4376-80.
15. Talbot PS, Laruelle M. The role of in vivo imaging with PET and SPECT in the elucidation of psychiatry drug action and new drug development. Eur Neuropsychopharmacol. 2002; 12:503-511.
16. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000; 157(4):514-20.
17. Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia: a synthesis and selective review. J Psychopharmacol. 2007; 21(4):440-52.
18. Iqbal N, Van Praag H. The role of serotonin in schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 1995; Suppl:11-23.
19. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. Am J Psychiatry. 2001; 158:360-69.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção   saúde. Portaria n  364, de 9 de abril de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terap uticos – Esquizofrenia. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.
21. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013; 382(9896):951-62.
22. Fonseka TM, Richter MA, M ller DJ. Second generation antipsychotic induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a review of the experimental literature. Curr Psychiatry Rep. 2014;16(11):510.
23. Richter PM, Ramos RT. Obsessive-Compulsive disorder. Continuum (Minneapolis). 2018;24(3, Behav Neurol Psychiatry):828–44.
24. Graeff FG. Aspectos neuroqu micos: o papel da serotonina no TOC. Rev Bras Psiquiatr. 2001; 23(2):35–37.
25. Reddy YC, Sundar AS, Narayanaswamy JC, Math SB. Clinical practice guidelines for Obsessive-Compulsive Disorder. Indian J Psychiatry. 2017; 59(Suppl 1):S74–S90.
26. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder [Internet]. [cited 2020 Set 5]. Arlington, VA: APA; 2007. Available from: https://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.
27. Swets M, Dekker J, Oortmerssen KV, Smid GE, Smit F, Haan L, Schoevers RA. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates. Schizophr Res. 2014; 152(2-3):458-68.
28. Leung JG, Palmer BA. Psychosis or Obsessions? Clozapine Associated with Worsening Obsessive-Compulsive Symptoms. Case Rep Psychiatry. 2016; 2016:2180748.
29. Laroche DG, Gaillard A. Induced Obsessive Compulsive Symptoms (OCS) in schizophrenia patients under Atypical 2 Antipsychotics (AAPs): review and hypotheses. Psychiatry Res. 2016; 246:119–128.
30. Grover S, Hazari N, Chakrabarti S, Avasthi A. Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: a retrospective study from a multispeciality tertiary care centre. Asian J Psychiatry. 2015; 15:56–6.

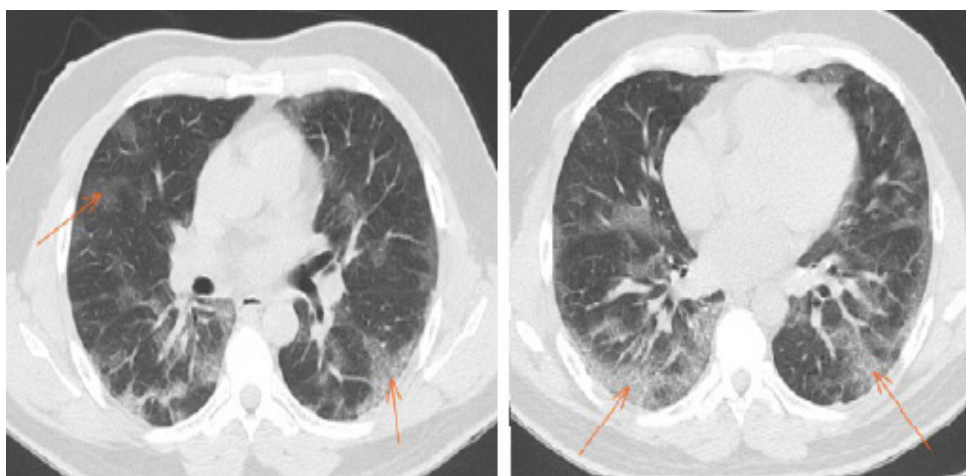
Renato Marrach de Pasqual¹, Daniel Hitoshi Kosen¹, Gladstones Mattar¹, Rodrigo Negri Valadão¹

Imagens pulmonares em paciente com COVID-19

Pulmonary images in a patient with COVID-19

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.



Figuras 1 e 2: Tomografia computadorizada de tórax, no corte axial para parênquima pulmonar, demonstrando pela setas laranjas: com opacidades em vidro fosco periférica e basais envolvendo múltiplos lobos de aspecto focal e arredondado; sem a presença de consolidações, opacidade reticulares, padrão em mosaico e sinal do halo invertido ausentes



Figura 3: Tomografia computadorizada de tórax (literatura), no corte axial para parênquima pulmonar, demonstrando pela seta preta: o sinal do halo invertido também conhecido como sinal do atol, é definido como um vidro fosco arredondado e focal cercado por uma consolidação mais ou menos completa em forma de anel.⁹

Data de submissão: 10/06/2020
Data de aceite: 30/07/2020

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 Pedro de Toledo, 1800, 1º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, 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.

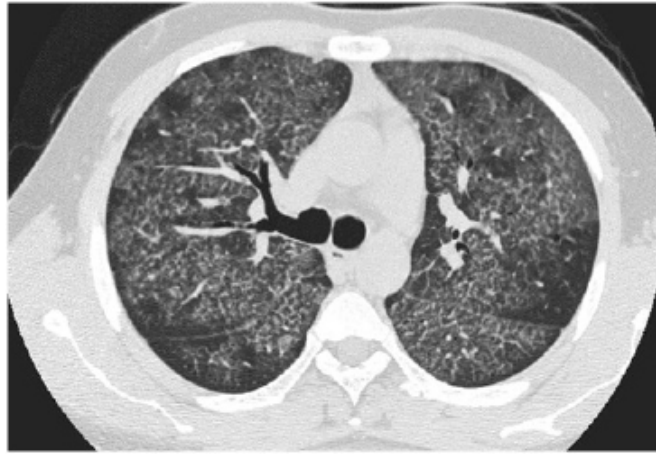
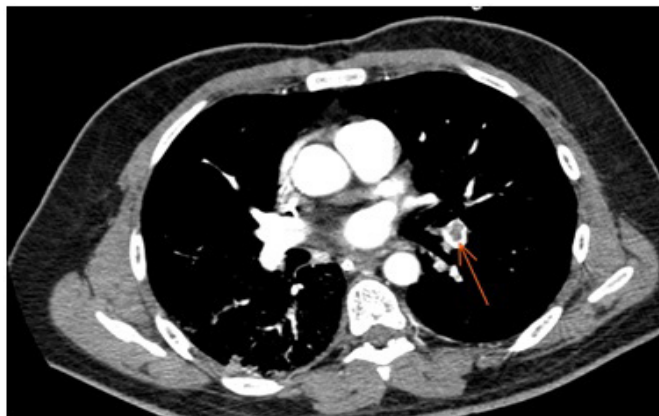
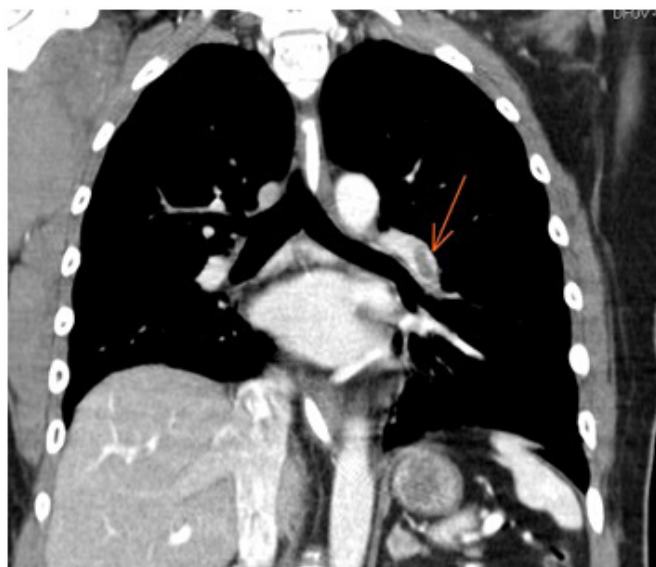


Figura 4: Tomografia computadorizada de tórax (literatura), no corte axial para parênquima pulmonar, demonstrando: padrão em mosaico ou crazy paving, onde se nota opacidade em vidro fosco associado à espessamento septal interlobular e intralobular.



Figuras 5, 6 e 7: Angiotomografia de tórax fase arterial, corte axial, demonstrando pela setas laranjas: com trombos obliterando parcialmente a luz das artérias lobares superior e inferior esquerda, lobar superior direita.



Figuras 8 e 9: Angiotomografia de tórax fase venosa, corte coronal e sagital respectivamente, demonstrando pela setas laranjas: trombo obliterando parcialmente a luz da artéria lobar inferior esquerda

Quadro clínico

Paciente F. R. R., masculino, 49 anos, sem comorbidades, negava uso de medicação de uso contínuo, veio ao serviço de pronto atendimento no dia 26.05.20 referindo quadro de mialgia, cefaléia, tosse seca associado à febre aferida há 3 dias, evoluindo com piora clínica e dispnéia a moderados esforços. Ao exame físico de entrada apresenta taquipneia, taquicardia, FC = 109 bpm, dessaturação de 88% de O₂, PA 129/75 mmHg, afebril, com estertores crepitantes basais bilateral à ausculta pulmonar. Foi realizado na urgência uso de cateter nasal com 6L/min de O₂, apresentando melhora da saturação, 96%. Diante do quadro clínico o paciente foi diagnosticado com síndrome gripal associado à síndrome respiratória aguda grave, e foi internado para observação e diagnóstico etiológico, seguindo o protocolo do Ministério da Saúde (MS), sendo prescrito inicialmente Oseltamivir e Azitromicina.

No mesmo dia foi realizado tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) sem contraste que apresentou os seguintes achados: opacidade em vidro fosco periférica e basais envolvendo múltiplos lobos de aspecto focal e arredondado, com acometimento de mais de 50% do parênquima pulmonar (Figuras 1 e 2); sem a presença de consolidações, opacidade reticulares, ausência do padrão em mosaico (Figura 3) e sinal do halo invertido (Figura 4); não foram observados secreção endobrônquica, micronódulos controlobulares,

cavidades pulmonares e derrame pleural que favorecem a possibilidade de outras etiologias; com os achados descritos o paciente foi classificado como Alta Probabilidade para pneumonia viral por Covid-19. O hemograma completo não apresentava alteração da série vermelha ou branca, só plaquetopenia de 103 mil, além e aumento discreto do PCR (5,98), e foram coletados RT-PCR para coronavírus, duas vezes (26 e 28/05/20), e teste rápido para Influenza, sendo que posteriormente vieram positivo e negativo respectivamente, conforme protocolo do MS.

Durante a internação o paciente evoluiu com piora do padrão respiratório, se prescrevendo inicialmente suporte ventilatório não invasivo e mudança de decúbito com pronação/supinação, e solicitado internação na unidade de terapia intensiva (UTI). Porém após 3 dias de internação mesmo com as medidas de suporte, o quadro clínico se agravou, o time de resposta rápida foi acionado com necessidade de suporte respiratório invasivo pela piora clínica e falência da musculatura respiratória. Foi coletado D dímero desde o dia da internação, o exame apresentou progressão com > 35 mg/L (valor de referência 0,5 mg/L) no dia 29.05, assim foi realizado angiotomografia de tórax com contraste que observou tromboembolismo pulmonar bilateral, com trombos obliterando parcialmente a luz das artérias lobares superior e inferior esquerda, lobar superior direita associado à aumento de extensão do

acometimento do parênquima pulmonar pelo vidro fosco (Figuras 5 à 9).

Diante do quadro, foi realizado anticoagulação plena, e o paciente foi internado em leito de UTI. Evoluiu com piora clínica associado à infecção multissistêmica, com necessidade de traqueostomia e ventilação mecânica e antibioticoterapia de amplo espectro. Mesmo com todas as medidas realizadas o paciente veio a óbito um mês após a entrada no serviço.

DISCUSSÃO

Em Dezembro de 2019 ocorreu o surto de uma nova Síndrome Respiratória Aguda Grave, com o epicentro na província de Wuhan na China, que futuramente seria conhecida como “Coronavírus Disease 2019” (COVID-19). Como muitos pacientes no início da pandemia foram diagnosticados com pneumonia viral e os achados tomográficos da COVID-19 tinham padrões característicos, a avaliação radiológica por meio da tomografia computadorizada de tórax tornou-se essencial para o diagnóstico e intervenção clínica precoces nesses pacientes¹.

As manifestações clínicas mais comuns da COVID-19 envolvem sintomas do trato respiratório inferior. Sinais e sintomas inespecíficos incluem febre, tosse produtiva ou seca, fadiga e dispnéia. Sintomas menos comuns incluem calafrios, dor de garganta, mialgia e cefaléia². Anosmia e hiposmia são relatados em dois terços dos infectados e podem ser os únicos sintomas, principalmente em crianças e adultos jovens³.

O espectro da doença pode variar de assintomático até muito grave. A maioria dos pacientes apresenta a forma leve da doença, caracterizada por ausência de achados de imagem de pneumonia e mostram saturação de oxigênio periférica > 94%. A forma moderada da doença apresenta-se com achados de imagem compatíveis com pneumonia ou saturação de oxigênio < 94%. A forma grave caracteriza-se com saturação de oxigênio < 94% no repouso, com necessidade de oxigênio suplementar de alto fluxo por cateter nasal ou máscara não reinalante ou a necessidade de ventilação mecânica. Por fim, na doença muito grave o paciente evolui com parada respiratória, com sinais de falência de múltiplos órgãos como choque cardiovascular, injúria renal aguda

(taxa de filtração glomerular estimada < 30ml/min/1.73m²) e insuficiência hepática (alanina aminotransferase maior do que 5 vezes o limite superior da normalidade)⁴.

A tomografia computadorizada de tórax apresenta-se como método de imagem de escolha para diagnóstico de COVID-19, com sensibilidade de até 97%, com a capacidade de detectar achados típicos no parênquima pulmonar, mesmo em seu estágio inicial clínico⁵. Os achados típicos de COVID-19 na tomografia computadorizada de tórax incluem opacidades em vidro fosco múltiplos e bilaterais (57%) com ou sem áreas de consolidação (29%), geralmente com morfologia arredondada e distribuição periférica nas bases pulmonares. Vale ressaltar que opacidade em vidro fosco na tomografia é definida como aumento da atenuação do parênquima pulmonar com preservação das marcas broncovasculares e consolidação como opacificações mais densas que obscurecem as marcas broncovasculares⁶. Os quadros iniciais de COVID-19 podem apresentar-se apenas com as opacidades em vidro fosco, evoluindo com a sobreposição das consolidações no decorrer da doença. O padrão de pavimentação em mosaico (“crazy paving”), definido como atenuação em vidro fosco associada a espessamento de septos inter e intra lobulares, pode ser vista principalmente nas fases mais avançadas da doença. Embora esses padrões tomográficos apresentem alta sensibilidade para COVID-19, a especificidade é baixa (~39%) por serem achados comuns a outras afecções, principalmente outras pneumonias virais e diversos diagnósticos diferenciais que geram vidro fosco (pneumoconioses, carcinoma bronquíolo alveolar, sarcoidose, fibrose pulmonar idiopática etc.)^{6,7}.

A associação entre COVID-19 e eventos tromboembólicos tem sido demonstrada na literatura (25 ~ 31%), além da relação do aumento de marcadores laboratoriais tais como dímero-D e o aumento da mortalidade dos pacientes. A doença gera um estado de hipercoagulabilidade que predispõe principalmente a eventos venosos. A trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar são os desfechos mais preocupantes. Desta forma alguns protocolos incluíram a angiotomografia como exame padrão na avaliação do paciente internado por COVID-19 com o intuito de avaliar possíveis falhas de enchimento vasculares, sinais diretos do tromboembolismo pulmonar^{7,8}.

Para contribuir para discussão das diversas residências médicas, abordamos algumas das doenças com semelhanças de imagem tomográfica da pneumonia por Covid-19. Sempre lembrar a importância de entender a anatomia do lóbulo pulmonar secundário, que é a menor unidade da estrutura pulmonar e o padrão de acometimento da consolidação em vidro fosco que corresponde ao aumento da atenuação pulmonar sem o obscurecimento das estruturas vasculares (veias e artérias)^{9,10}.

O padrão de vidro fosco pode estar presente em pseudo lesões (pitfalls), como: respiração inadequada, janela tomográfica “muito fechada”, aparelho de tomografia emitindo baixo mA, opacidades gravidade dependentes e distúrbios ventilação/perfusão. No padrão de consolidação em vidro fosco tem-se como fisiopatologia o acometimento de algumas estruturas do lóbulo pulmonar secundário, tais como: alveolar (14%), intersticial (54%) e misto (32%). São causas de aspecto em vidro fosco: edema, hemorragias, proteinose alveolar, infecção (pneumonia por jiroveci, citomegalovírus, aspergilose invasiva, paracoccidioidomicose, esquistossomose e leptospirose), neoplasias, doenças inflamatórias (pneumonias intersticiais: PID, PIA, PIU, PH, BOOP/COP, sarcoidose, pneumonia eosinofílica)^{9,10}.

Os diagnósticos diferenciais do padrão de consolidação em vidro fosco, são principalmente:

Baixa qualidade técnica do exame

Pseudo lesões (pitfalls) em com aspecto de vidro fosco surgem por respiração inadequada, janela tomográfica inadequada, degradação dos parâmetros de emissão da radiação (baixo mA) e por decúbito vicioso.

Insuficiência cardíaca congestiva

Pacientes com quadro clínico de insuficiência cardíaca podem apresentar ortopnéia, dispnéia aos esforços, turgência jugular e edema de membros inferiores. Na tomografia de tórax podemos encontrar padrão de consolidação em vidro fosco com comprometimento difuso, com predominância nos lobos inferiores, espessamento dos septos interlobulares, espessamento intersticial peribroncovascular e derrame pleural associado ao aumento das dimensões cardíacas^{9,10}.

Pneumocistose (pneumonia jiroveci)

Acomete pacientes imunodeprimidos, com: AIDS, transplantados, linfoma. Quando houver a tríade de AIDS + dispneia + vidro fosco podemos ter como hipótese diagnóstico à pneumocistose. Teremos achados de tomografia: cistos, especialmente septal e consolidações em vidro fosco de distribuição difusa, heterogênea^{9,10}.

Leptospirose

Pacientes com leptospirose podem apresentar a síndrome hepatopulmonar, com falência hepática precoce e quadro clínico pulmonar grave. Podemos encontrar de achados na tomografia de tórax com opacidades em vidro fosco heterogênea, predominantemente periférica, subpleural e nas regiões pósterio-inferiores dos pulmões associado a nódulos centrolobulares, nódulos do espaço aéreo e derrame pleural^{9,10}.

Citomegalovírus

O citomegalovírus acomete pacientes imunodeprimidos com AIDS ou transplantados de 1 à 6 meses. Teremos a presença de vidro fosco em 40% dos casos, também havendo a presença de nódulos e consolidações como achados tomográficos^{9,10}.

Aspergilose invasiva

Acomete pacientes imunodeprimidos, como: transplantados de D+30 à D+100 ou com AIDS (CD4 < 50). Apresenta invasão vascular e hemorrágica, tendo como quadro clínico hemoptise, dor, febre e tosse. Um achado típico na tomografia é sinal do halo associado a vidro fosco^{9,10}.

Paracoccidioidomicose

Pacientes com o diagnóstico de paracoccidioidomicose podem ter padrão em vidro fosco na tomografia acometendo cerca de 34% a 61% dos casos, havendo também a presença de espessamento septal, nódulos e espessamento peribroncovascular^{9,10}.

Sarcoidose

Asarcoidose é uma doença granulomatosa não infecciosa de etiologia desconhecida, cuja patogênese parecem participar os fatores genéticos, imunológicos, ambientais e infecciosos. Na tomografia de tórax podemos encontrar o padrão em vidro fosco esparsos em 50 a 75% dos casos associado à micronódulos, cissuras

nodulares, nódulos subpleurais e espessamento nodular do interstício^{9,10}.

Opacidade focal em vidro fosco

Em até 75% dos casos correspondem a adenocarcinoma lepidico, com mais de 5 mm deve se fazer controle inicial em 3 meses. Se houver persistido da opacidade deve-se fazer o controle por mais de 2 anos. Diagnósticos diferenciais: fibrose focal, hiperplasia adenomatosa atípica^{9,10}.

BR, BR-PDI e PID

Estão relacionados com o tabagismo, havendo macrófagos nos espaços alveolares e acomete mais os lobos superiores dos pulmões. Na PID apresenta vidro fosco difuso e espessamentos septais^{9,10}.

Pneumonia por hipersensibilidade

Apresenta reação imune a antígenos inalados, e o achado de vidro fosco está em 80 à 100% dos casos^{9,10}.

Pneumonia eosinofílica

Apresenta vidro fosco periférico, consolidações e eosinofilia nos achados laboratoriais^{9,10}.

BOOP (Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização)

Apresenta o aspecto em vidro fosco periférico, peribroncovascular e consolidações. Um achado típico é o sinal do halo invertido em 80% dos casos^{9,10}.

Proteinose alveolar

Na proteinose alveolar, pode ocorrer à presença de opacidades em vidro fosco associadas ao espessamento de septos interlobulares, configurando o padrão de pavimentação em mosaico, de distribuição bilateral, considerada como um padrão característico da doença^{9,10}.

Dano alveolar difuso (DAD)

Acomete pacientes com as seguintes causas: uso de drogas, infecções e PIA. Dentre os achados na tomografia teremos a presença de vidro fosco, consolidações e espessamento septal^{9,10}.

Pneumonia intersticial não específica (PINE)

Predomínio de vidro fosco em 76 a 100% dos casos, sendo o segmento basal posterior

mais acometido, havendo geralmente a regressão do vidro fosco com tratamento^{9,10}.

Metástases hemorrágicas

As metástases pulmonares do melanoma, coriocarcinomas e angiosarcoma podem apresentar padrão em vidro fosco predominando ao redor dos nódulos na tomografia computadorizada de tórax^{9,10}.

Pois bem, ilustramos e discutimos nesse caso os achados típicos nos exames de imagem do Covid-19, porém devemos ressaltar que como centro de assistência médica quaternário que abriga afiliados de todo o estado de São Paulo existem outras doenças que apresentam certa semelhança com as características de imagem discutidas, sendo algumas frequentes e em outros casos raras.

CONCLUSÃO

Diante da pandemia do coronavírus que assola o Brasil e o estado de São Paulo, evidenciou-se aumento dos casos de pneumonia viral por Covid-19 no nosso ambiente hospitalar. Os médicos dos serviços e residentes lidaram com o manejo clínico e radiológico, mesmo não dominando toda a fisiopatologia da doença, que ainda está sendo desvendada em diversos centros de pesquisa mundo afora. Conclui-se que existem diversas doenças que apresentam os achados típicos de padrão de consolidação em vidro fosco na tomografia computadorizada de tórax, sendo que cada uma possui suas particularidades de localização, extensão, evolução e achados adicionais nos exames de imagem ajudam a estreitar as possibilidades diagnóstica, bem como os achados específicos no quadro clínico e laboratorial. Sendo assim, faz-se necessário avaliar cada caso clínico pormenorizando os antecedentes pessoais, vícios e hábitos, comorbidades, ocupação laboral, exame clínico geral e os exames laboratoriais, ou seja, avaliar o paciente como um todo para excluir algumas doenças que frequentemente lidamos na prática diária e não menos importantes aquelas de rara ocorrência, que só vemos nos livros didáticos.

REFERÊNCIAS

1. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, Zhang LJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. 2020; 296(2):E15-E25.
2. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92(6):577-83.
3. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020; 130(7):1787.
4. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J*. 2020; 133(11):1261-67.
5. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020; 296(2):E32-E40.
6. Santos ML, Marchiori E, Vianna AD, Souza Jr AS, Moraes HP. Opacidades em vidro fosco nas doenças pulmonares difusas: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. *Radiol Bras*. 2003; 36(6):329-38.
7. Manna S, Wruble J, Maron SZ, Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, et al. COVID-19: a multimodality review of radiologic techniques, clinical utility, and imaging features. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020; 2(3):1-28.
8. Lang M, Som A, Carey D, Reid N, Mendoza DP, Flores EJ, et al. Pulmonary vascular manifestations of COVID-19 pneumonia. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020; 2(3):1-26.
9. Cerri GG, Leite CC, Rocha MS, Shimizu C. *Tratado de radiologia*. Barueri, SP: Manole; 2017.
10. Santos ML, Marchiori E, Vianna AD, Souza Jr AS, Moraes HP. Opacidades em vidro fosco nas doenças pulmonares difusas: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. *Radiol Bras*. 2003; 36(6):329-38.

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/>.