

# Revista Científica do IAMSPE

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

- Editorial
- Perfil clínico-epidemiológico de idosos com mais de 80 anos, portadores de doença renal crônica
- Prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com infarto agudo do miocárdio
- Síndrome de Fournier
- Efeitos adversos cutâneos do tocilizumab no tratamento da artrite reumatóide
- Efeitos adversos cutâneos relacionados ao etanercept no tratamento da artrite reumatóide
- Análise do perfil lipídico-glicêmico e peso de pacientes em tratamento antirretroviral no serviço de infectologia do HSPE após mudança para dolutegravir
- Melatonina e transtorno depressivo maior
- Anfetaminas, passado e presente. Uma revisão histórica abordando seus usos médicos e como droga de abuso
- Criptococose pulmonar simulando nódulo pulmonar solitário em transplantado renal tardio
- Síndrome de Cushing secundária a macroadenomahipofisário
- Rabdomiólise induzida pela vacina da febre amarela em paciente com doença de McArdle
- Drenagem percutânea de hematoma subcapsular hepático pós colecistectomia laparoscópica
- Gravidez gemelar
- 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)  
Luiz 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

<b>Editorial</b> .....	v
<b>Artigo Original</b>	
• <b>Perfil clínico-epidemiológico de idosos com mais de 80 anos, portadores de doença renal crônica</b> .....	6
<i>Clinical-epidemiological profile of elderly people over 80 years of age, with chronic kidney disease</i>	
Hiago Murilo Gomes e Sousa, Lígia Dias Simões, Lorena Carrijo de Oliveira Valério, Daniel Rinaldi	
• <b>Prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com infarto agudo do miocárdio</b> .....	14
<i>Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction</i>	
Fábio Campos Leonel, Gabriela Ximena Via Reque Cortes, Tamara Caroline Silva Ribeiro, Thales Rode Branco	
• <b>Síndrome de Fournier</b> .....	24
<i>Fournier Syndrome</i>	
Lucas Martinucci de Oliveira, Nayara de Arruda Cáceres, Luis Augusto Seabra Rios, Jose Francisco Farah	
• <b>Efeitos adversos cutâneos do tocilizumab no tratamento da artrite reumatóide</b> .....	30
<i>Cutaneous adverse effects of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis</i>	
Stella Falcadi Vendramine, Rina Neubarth Giorgi, Roberta de Almeida Pernambuco	
• <b>Efeitos adversos cutâneos relacionados ao etanercept no tratamento da artrite reumatóide</b> .....	33
<i>Skin adverse effects related to Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis</i>	
Renata Moreira Marques Passos, Roberta Pernambuco	
• <b>Análise do perfil lipídico-glicêmico e peso de pacientes em tratamento antirretroviral no serviço de infectologia do HSPE após mudança para dolutegravir</b> .....	38
<i>Analysis of the lipid-glycemic profile and weight of patients undergoing antiretroviral treatment at the HSPE infectology service after switching to dolutegravir</i>	
Renata Leme Ferraz, Rosa Maria Barbosa, Durval Alex Gomes e Costa	
<b>Revisão de Literatura</b>	
• <b>Melatonina e transtorno depressivo maior</b> .....	46
<i>Melatonin and major depressive disorder</i>	
Gabriela Scavacini de Freitas Monaco, Ricardo Vessoni Perez	
• <b>Anfetaminas, passado e presente. Uma revisão histórica abordando seus usos médicos e como droga de abuso</b> .....	52
<i>Amphetamines, past and present. A historical review addressing its medical uses and as a drug of abuse</i>	
Victor Eduardo Minin, Gracielle Rodrigues da Cunha Asevedo	
<b>Relato de Caso</b>	
• <b>Criptococose pulmonar simulando nódulo pulmonar solitário em transplantado renal tardio</b> .....	60
<i>Pulmonary cryptococcosis simulating solitary pulmonary nodule in late kidney transplant</i>	
Sofia Duarte Soares, Maria Inês Bueno de Andre Valery	
• <b>Síndrome de Cushing secundária a macroadenoma hipofisário</b> .....	64
<i>Cushing syndrome secondary to the hypophysary adenoma</i>	
Dalyane Cristina Martins Machado, Gabriela Junqueira Filho, Vera Lúcia Soibelman, Cilene Carlos	
<b>Relato de Caso e Revisão de Literatura</b>	
• <b>Rabdomiólise induzida pela vacina da febre amarela em paciente com doença de McArdle</b> .....	68
<i>Rhabdomyolysis induced by the yellow fever vaccine in a patient with McArdle's disease</i>	
Camila Fernandes Assis, Júlia Lufza de Miranda Murad, Vera Lúcia Soibelman	
• <b>Drenagem percutânea de hematoma subcapsular hepático pós colecistectomia laparoscópica</b> .....	77
<i>Percutaneous drainage of hepatic subcapsular hematoma after laparoscopic cholecystectomy</i>	
Patrícia Weiber Schettini Figueiredo, José Francisco de Mattos Farah	
<b>Aprendendo com a Imagem</b>	
• <b>Gravidez gemelar</b> .....	80
<i>Twin pregnancy</i>	
Umberto Gazi Lippi	
<b>Orientação aos Autores</b> .....	82

Estamos terminando mais um ano. Ano infausto, perpassado por uma pandemia que ceifou milhares de vidas e que, até o momento em que escrevo, não mostrou solução eficaz. Apesar desse cenário catastrófico muitas pessoas, especialmente na área de saúde, mantiveram-se em atividade, pondo em risco a própria vida e de parentes cohabitantes da mesma casa e quaisquer circunstâncias nos locais frequentados. A essas pessoas todos nós devemos agradecer profundamente. Coisa semelhante ocorreu no CEDEP. As ações não pararam. Assim foi possível publicar esta revista, todos os números previstos e mais um suplemento, ao contar com o esforço conjunto dos redatores e colaboradores.

Esperamos que o próximo ano seja mais auspicioso. Que tenhamos vacinas realmente eficazes, que as pessoas possam retomar suas atividades sem culpa por não cumprirem as recomendações de máscara e distanciamento social e com saúde para o exercício de suas atividades, sejam elas quais forem com confiança e segurança.

Esperamos ainda contar com o apoio dos nossos colegas para continuarmos a produção deste periódico, melhorando-o sempre que possível.

Nossos votos são de um Ano Novo muito mais tranquilo que este e vivido em uma plenitude feliz

Umberto Gazi Lippi  
Núcleo de Apoio à Pesquisa

Hiago Murilo Gomes e Sousa<sup>1</sup>, Lígia Dias Simões<sup>1</sup>, Lorena Carrijo de Oliveira Valério<sup>1</sup>, Daniel Rinaldi<sup>1</sup>

## Perfil clínico-epidemiológico de idosos com mais de 80 anos, portadores de doença renal crônica

*Clinical-epidemiological profile of elderly people over 80 years of age, with chronic kidney disease*

### Artigo Original

### RESUMO

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

A doença renal crônica é uma condição cada vez mais frequente e que acomete todas as faixas etárias sobretudo pessoas muito idosas. **Objetivo:** Analisar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes maiores que 80 anos portadores de afecção em aspectos como: sexo, idade, raça, óbitos durante o seguimento, comorbidades, estágio de doença renal crônica, agudização da função renal com necessidade de diálise, uso de cetoadálogos, confecção de fistula arteriovenosa e tempo de seguimento. **Métodos:** Foram analisados 96 pacientes com discreta maioria do sexo masculino. Oitenta eram octogenários, 14 nonagenários e 2 tinham mais que 100 anos. **Resultados:** A hipertensão arterial e o diabetes mellitus (22,9 e 33,3%, respectivamente) foram às principais etiologias da doença renal crônica e comorbidades encontradas. Além dessas, o infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca foram outras comorbidades prevalentes nessa população. Sete dos 23 pacientes com doença renal crônica estágio V fizeram uso de cetoadálogos e apenas 3 tiveram confeccionados fístulas arteriovenosas. Ocorreram 6 óbitos durante um seguimento de 2,8 anos e as causas foram choque cardiogênico por infarto agudo do miocárdio, choque séptico e complicações relacionados a neoplasia metastática. **Conclusão:** Torna-se imprescindível conhecer as características epidemiológicas dessa população e deste modo, saber individualizar cada paciente, para que seja proposta a melhor terapia no seguimento da doença renal crônica.

**Descritores:** Doença renal crônica; Idoso; Tratamento conservador

### ABSTRACT

Chronic kidney disease is a frequent condition that affects all age groups, especially the elderly. **Objective:** Analyze the clinical-epidemiological profile of patients older than 80 years with CKD in aspects such as: sex, age, race, deaths during follow-up, comorbidities, chronic kidney disease stage, renal replacement therapy, use of ketoanalogs, arteriovenous fistula confection and follow-up time. **Methods:** 96 patients were analyzed with a slight majority of males and white patients. Eighty patients were octogenarians, 14 nonagenarians and 2 were over 100 years old. **Results:** Hypertension and diabetes mellitus (22,9 e 33,3%, respectively) were the main etiologies of CKD and comorbidities found. In addition to these, acute myocardial infarction, stroke and heart failure were other prevalent comorbidities in this population. Seven of 23 patients with chronic kidney disease stage V used ketoanalogs and only 3 made arteriovenous fistula. There were 6 deaths during a 2.8 year follow-up and their causes were cardiogenic shock due to AMI, septic shock and complications related to metastatic neoplasia. **Conclusion:** It is essential to know the epidemiological characteristics of this population and, as a result, to know how to individualize each patient and provide the best therapy.

**Keywords:** Chronic kidney disease; Elderly; Conservative treatment

Data de submissão: 13/02/2020

Data de aceite: 09/10/2020

### Correspondência:

Hiago Murilo Gomes e Sousa

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: hiagomurilo@hotmail.com

### Trabalho realizado:

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



## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como presença de lesão renal ou taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60ml/ min/1,73 m<sup>2</sup> por três meses ou mais independentemente da causa. Pode incluir um ou mais marcadores de danos renais (por exemplo, albuminúria >30mg/g de creatinina, anormalidades no sedimento urinário, eletrólitos, alteração da estrutura renal, dentre outros)<sup>1</sup>.

O número de idosos com essa condição tem aumentado em todo o mundo. Fatores contribuintes são o envelhecimento populacional, aumento da prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus, reconhecimento e encaminhamento precoce ao especialista<sup>2</sup>.

Metade dos adultos acima dos 70 anos tem uma TFG medida ou estimada menor que 60ml/ min/1,73m<sup>2</sup> mas há de considerar que a atual classificação de DRC explica em grande parte essa alta prevalência pois resulta da interpretação de que alterações estruturais e funcionais normais que ocorrem com o envelhecimento são manifestações de uma doença renal<sup>3-4</sup>.

Cada vez mais há um número maior de octogenários e nonagenários submetidos a terapias dialíticas. Não há dúvida de que, em geral, a diálise está associada a uma vantagem significativa de sobrevivência, mas essa vantagem se reduz notavelmente para pessoas idosas com maior número de comorbidades e pior estado funcional, com pouco ou nenhum benefício de sobrevivência para pessoas idosas (>75 anos)<sup>5-6</sup>.

Mesmo em países desenvolvidos a expectativa média de vida após o início da diálise é relativamente curta. Nos EUA a sobrevivência de pacientes 80 a 84 anos é de 16 meses e de apenas 12 meses entre 85 e 89 anos. Devido a isso antes de iniciar a terapia de substituição renal, deve haver um processo compartilhado de tomada de decisão com base no entendimento do prognóstico, nos benefícios e danos potenciais da terapia e nos valores, objetivos e preferência do paciente, devendo o nefrologista conhecer as características clínicas e epidemiológicas dessa população<sup>7</sup>.

## OBJETIVOS

### Objetivos primários

Avaliar o perfil clínico - epidemiológico de pacientes com mais de 80 anos de idade, portadores de DRC em terapia conservadora, sem utilização de terapia renal substitutiva. Os parâmetros avaliados foram:

- Raça
- Gênero
- Etiologia da DRC
- Comorbidades
- Tempo de acompanhamento
- Uso de cetoadálogos
- Confecção de Fístula Arteriovenosa (FAV)

### Objetivos secundários

Analisar as causas de óbito nos pacientes renais crônicos em tratamento conservador e a necessidade de terapia renal substitutiva nos dias que antecederam o óbito.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional e transversal, na qual foram analisados os pacientes idosos com mais de 80 anos, portadores de doença renal crônica, que fizeram acompanhamento conservador no ambulatório de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. Os dados dos pacientes foram retirados de prontuário eletrônico.

### Critérios de inclusão e não inclusão

Inclusão: pacientes em acompanhamento regular no ambulatório de Nefrologia, com mais de 80 anos de idade. Não inclusão: pacientes que perderam seguimento no ambulatório, seja por alta, ou por não retornarem nas consultas previamente agendadas.

### Aspectos éticos

O estudo obedeceu à Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde e este projeto foi submetido à avaliação e aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa do IAMSPE.

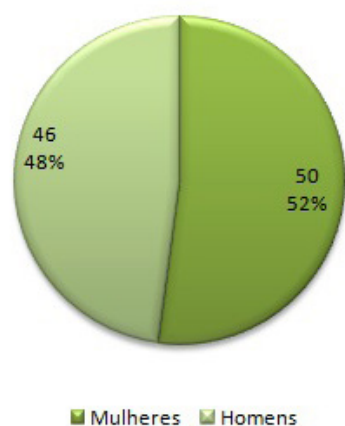
## Análise de dados

Os dados foram enviados para análise estatística simples. Gráficos e tabelas foram confeccionados pelo programa Excel®.

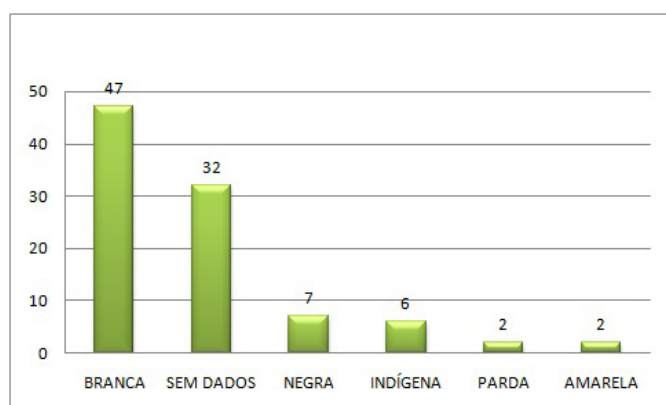
## RESULTADOS

Foram analisados retrospectivamente os dados de prontuário eletrônico de 96 pacientes. Eram do sexo masculino, 50 pacientes (52%), e 46 mulheres (48%). (Figura 1)

Em relação à raça, 48,9% (47/96) eram brancos, 7,29% negros (7/96), 6,25% indígenas (6/96), 2,08% pardos (2/96), 2,08% da raça amarela (2/96), e em 33,33% dos pacientes (32/96), não havia raça descrita em prontuário. (Figura 2)



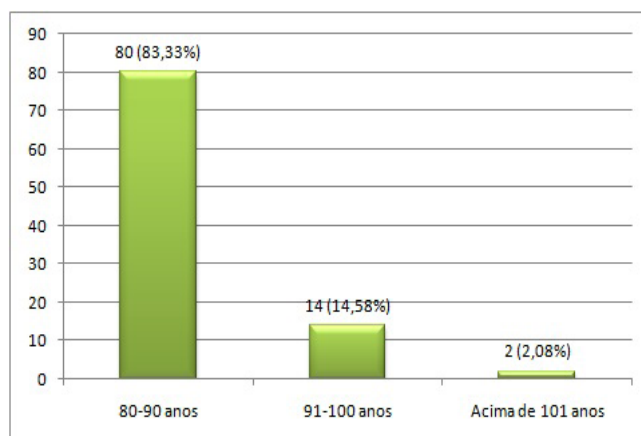
**Figura 1:** Distribuição dos pacientes conforme sexo (n=96)



**Figura 2:** Distribuição dos pacientes conforme raça (n=96)

A média de idade encontrada foi de 86 anos. A distribuição dos pacientes por faixas

etárias encontra-se na figura 3, sendo que o paciente mais idoso em acompanhamento até outubro de 2019 possuía 104 anos.



**Figura 3:** Distribuição dos pacientes conforme a faixa etária (N= 96)

As principais causas encontradas nas pessoas com DRC foram diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS), correspondendo a 33,33% (32/96) e 22,91% dos pacientes (22/96), respectivamente. Outras foram doença renal policística autossômica dominante (DRPAD), em 3 casos (3,12%), glomerulonefrite crônica em 1 caso (1,04%) por nefropatia membranosa; causas indeterminadas corresponderam a 15 casos (16 - 62%), e 23 (23,95%) com outras causas, como abuso de anti-inflamatórios não esteroidais, mieloma múltiplo, causas urológicas, vasculites, e nefropatia após uso de contraste endovenoso. (Tabela 1)

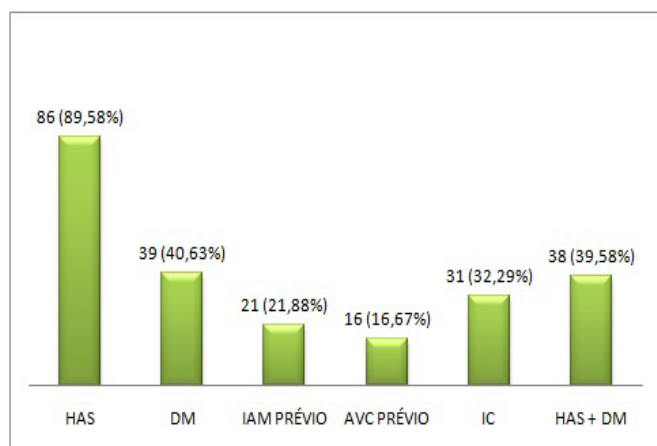
**Tabela 1:** Distribuição dos pacientes conforme etiologia da DRC

Etiologia	n	%
HAS	22	22,91
DM	32	33,33
Rins policísticos	3	3,12
GNC	1	1,04
Outros	23	23,95
Indeterminada	15	16,62

As principais doenças associadas foram: insuficiência cardíaca, 32,29% (31/96), histórico de acidente vascular cerebral, 16,66% (16/96) e infarto agudo do miocárdio 21,87% (21/96), além da hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, com 89,58% (86/96) e 40,62% (39/96),



respectivamente. A associação entre diabetes mellitus e hipertensão arterial ocorreu em 39,58% dos casos (38/96) (Figura 4).



**Figura 4:** Principais comorbidades entre os pacientes (n= 96)

Foi analisada também a quantidade de pacientes que necessitaram de terapia renal substitutiva (TRS). Ao todo, 18,75% (18/96), necessitaram de hemodiálise por DRC agudizada. Destes, 66,66% (12/18), conseguiram retornar para o tratamento conservador. Dos outros 33,33% (6/18), 2 iniciaram diálise por fístula arteriovenosa (FAV), e 4 por cateter de diálise de curta permanência. Um deles já estava em programação de confeccionar FAV, mas acabou iniciando TRS antes da confecção do acesso definitivo. Os outros 3 destes pacientes iniciaram a TRS em momento de agudização da função renal durante a internação hospitalar. Um deles necessitou de hemodiálise após piora da função renal por quadro de abdome agudo obstrutivo, evoluindo com choque séptico de foco abdominal e pulmonar (pneumonia nosocomial), evoluiu a óbito em poucos dias. O outro paciente descompensou o quadro renal após internação prolongada por insuficiência cardíaca congestiva, evoluindo com pneumonia hospitalar, choque séptico e cardiogênico refratários, também evoluindo ao óbito. E o terceiro paciente com agudização da função renal por choque séptico urinário, também evoluiu a óbito durante a internação.

Quanto ao uso de cetoácidos (Ketosteril®), 7,29% dos pacientes (7/96) fizeram uso desta terapia e conseguiram reduzir os níveis de uréia e postergar os sintomas relacionados à uremia.

Em relação à confecção de fístula arteriovenosa, dos 96 pacientes analisados,

3 deles (3,12%) confeccionaram a FAV e como mencionado anteriormente, dois iniciaram hemodiálise e um deles, permaneceu em tratamento conservador até outubro de 2019.

Em relação aos óbitos em pacientes que permaneceram em tratamento conservador até sua fase final de vida, foram 6,25% dos pacientes (6/96). As causas são mostradas na tabela 2:

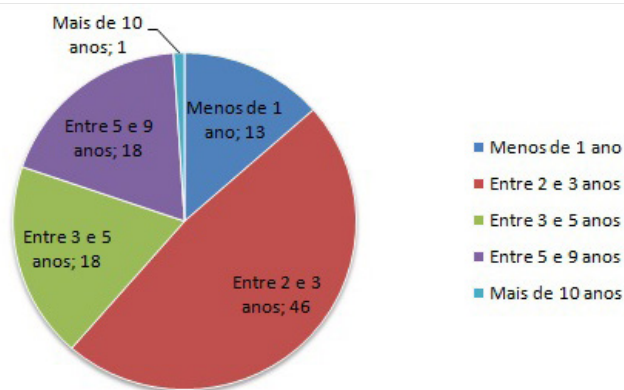
**Tabela 2:** Causa de óbito ainda no tratamento conservador

Causa principal do óbito	n=96	%
Choque cardiogênico, após quadro de IAM	2	2,08
Complicações de neoplasia renal, com metástases	1	1,04
Choque séptico	3	3,12

Ao se excluir todos os pacientes que evoluíram para o óbito ao longo do seguimento (9/96) até outubro de 2019 e realizado cálculo atual da taxa de filtração glomerular estimada pelo método do CKD-EPI, pode-se ver que os 87 pacientes se encontravam classificados da seguinte maneira:

- 2,29% dos pacientes no estágio 2: (2/87)
- 8,04% dos pacientes no estágio 3A: (7/87)
- 27% dos pacientes no estágio 3B: (24/87)
- 31,03% dos pacientes no estágio 4: (27/87)
- 26,43% dos pacientes no estágio 5: (23/87)
- 4,59% dos pacientes no estágio 5 em TRS: (4/87)

Até outubro de 2019, o tempo médio de acompanhamento dos 96 pacientes avaliados foi de 2,8 anos. Aqueles com maior tempo de seguimento na amostra iniciaram o acompanhamento no ano de 2005. Segue a distribuição por tempo de acompanhamento na figura 5.



**Figura 5:** Distribuição dos pacientes conforme tempo de acompanhamento

## DISCUSSÃO

Na literatura norte-americana os dados mais recentes mostram que aproximadamente 11% da população (30 milhões de adultos) têm DRC, com estimativas de prevalência de até 30%. Em idosos as taxas mais rápidas de crescimento da DRC terminal estão ocorrendo em pacientes com pelo menos 75 anos de idade. Esse aumento pode ser justificado pela alta frequência de doenças crônicas como doenças cardiovasculares e neoplasias, o que também pode ser observado na análise deste estudo<sup>8</sup>.

No trabalho de Santos et al. com amostra de 416 pacientes, 52% eram do sexo masculino e com idade média de 76 anos e 36% deles tinham mais de 80 anos. Em outro estudo, Lascasas et al. apresentaram dados semelhantes sendo que todos os pacientes eram caucasianos, 52% do sexo masculino, com média de idade de 77 anos e 36% deles tinham 80 anos ou mais. São dados semelhantes ao encontrado em nossa pesquisa onde prevaleceram pacientes do sexo masculino 52% (50/96) com média de idade de 86 anos, onde as duas principais etiologias de DRC foram nefropatia diabética 33,33% (32/96) seguido de nefropatia hipertensiva 22,91% (22/96), que são consideradas as principais causas de DRC em todo o mundo. Em 16,62% (15/96) dos pacientes a etiologia da DRC foi considerada indeterminada. Esses dados se assemelham aos encontrados na coorte de Lascasas et al., na qual as etiologias mais frequentes eram nefropatia hipertensiva (38%) seguido de nefropatia diabética (26%) enquanto as causas desconhecidas de doença renal corresponderam a 13% dos casos. Também no estudo de Santos

et al. as prevalências foram bem semelhantes: nefropatia hipertensiva (38%), nefropatia diabética (25,5%) e causas desconhecidas corresponderam a 13,5% da amostra<sup>9-10</sup>.

Observa-se na literatura que com o envelhecimento do paciente com DRC aumenta também o risco de doenças cardiovasculares e mortalidade, ainda mais quando associadas outras comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão arterial, obesidade e tabagismo. No estudo aqui apresentado, a prevalência dos pacientes hipertensos correspondeu a 89,58%, os diabéticos representaram 40,62% e 39,5% dos pacientes apresentavam as duas comorbidades associadas. Isso está de acordo com os resultados encontrados no estudo de Santos et al. onde os pacientes portadores de DM corresponderam a 50% dos casos e portadores de HAS foram 96%. Nesse mesmo estudo, a doença cardiovascular estava presente em 67% dos pacientes, incluindo doença arterial coronariana em 25%, doença vascular periférica em 19% e doença cerebrovascular em 23%. Dentre as doenças cardiovasculares destaca-se neste estudo 21,8% dos pacientes com antecedente de IAM e 32,2% com insuficiência cardíaca. Dentre as causas cerebrovasculares 16,6% da amostra apresentavam AVC prévio, dados similares aos encontrados naquele estudo<sup>9</sup>.

As principais causas de morte anteriores à evolução para DRC terminal encontradas no estudo de Santos et al., foram cardiovasculares (35%), infecção (29%), neoplasias (21%), outras causas (8%) e desconhecidas (7%). Já nesta pesquisa registrou-se 9 óbitos ao longo do seguimento, sendo 3 deles após início de TRS e os outros 6 enquanto mantinham-se em tratamento conservador. As causas documentadas foram 6 óbitos por complicações infecciosas, 2 por causas cardiovasculares e 1 óbito devido neoplasia; o que mostra uma inversão das principais causas quando comparados ao estudo antes citado<sup>9</sup>.

Em trabalho de Carson et al., 202 pacientes com DRC terminal com mais de 70 anos, as taxas de hospitalização foram maiores para os pacientes em diálise do que nos pacientes em tratamento conservador. Isso também foi observado em outro estudo norte-americano em pacientes com DRC estágio 5 nos

quais, o tratamento conservador foi associado a menos hospitalizações, menos procedimentos intensivos e morte nos pacientes internados no último mês de vida<sup>11-12</sup>.

Estratificando os estágios da DRC em 3a, 3b, 4 e 5 observou-se que a prevalência de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e doença vascular periférica foi maior nos pacientes com estágios 4 e 5 da DRC, com aumento gradual conforme a progressão da doença. A alta carga de doenças cardiovasculares associada ao declínio da TFG foi mais pronunciada nos pacientes com diabetes quando comparado àqueles sem<sup>10</sup>.

Por mais que a diálise seja uma importante opção de suporte de vida para pacientes com DRC terminal que desenvolvem sintomas urêmicos, hipercalemia ou hipervolemia, há dados crescentes que sugerem que essa terapêutica não consegue prolongar a vida em certas populações como naqueles pacientes mais idosos e com presença de muitas comorbidades<sup>8</sup>.

Conforme aqui registrado 3 dos 96 pacientes (3,12%) confeccionaram fístula arteriovenosa durante o acompanhamento. Este é o acesso preferido para a hemodiálise, pois é considerado o de menor risco de complicações e necessidade de intervenções, melhor perviabilidade a longo prazo e sobrevida do paciente. No entanto, muitas FAVs não amadurecem indicando a realização de procedimentos, como angioplastia e colocação de "stents" que muitas vezes são ineficazes<sup>13</sup>.

Kocaaslan et al., estudaram 70 pacientes e demonstraram que a patência da FAV em octagenários não é inferior em relação às pessoas mais jovens apesar do maior número de comorbidades, indicando que a idade avançada não contraindica a confecção de FAV nessa faixa etária. Apesar disso, eles concluem que uma abordagem individualizada é necessária<sup>14</sup>.

Murea e Satko, defendem que a FAV poderia ser realizada em pacientes mais saudáveis sendo que nos paciente com prognóstico intermediário ou falha prévia de fístula, o enxerto arteriovenoso é preferível, porém acham aceitável o uso de cateter tunelizado nessas situações<sup>15</sup>.

Quanto ao custo-efetividade Hall et al., estudaram pacientes de 65 a 89 anos, afirmando que a FAV é rentável em todas as faixas etária exceto entre 85-89 anos. Essa também foi a melhor forma de acesso com expectativa de vida maior do que 2 anos, mas, que nenhuma forma de acesso é mais econômica do que os cateteres em pacientes com expectativa de vida menor do que 6 meses<sup>16</sup>.

Diante desses dados, é de extrema importância que o nefrologista individualize cada caso no grupo de pacientes idosos, considerando a expectativa de vida, suas comorbidades, custos financeiros e principalmente, a vontade do paciente na decisão de confecção de fístula arteriovenosa.

Em trabalho anterior realizado em 2013 em ambulatório de Nefrologia do mesmo hospital onde este foi realizado, acompanhou-se 21 pacientes com encaminhamento tardio ao nefrologista já com necessidade de iniciar diálise. Foi prescrita por 30 dias uma dieta muito restrita em proteínas, suplementada com cetoadânalogos a fim de retardar o início da terapia dialítica até a confecção e maturação de fístula arteriovenosa (FAV) ou conclusão do treinamento para diálise peritoneal. Este tratamento mostrou-se seguro na manutenção do estado nutricional desses pacientes, sustentado pela estabilidade do índice de massa corporal e níveis de albumina. Na casuística aqui mostrada 30% (7/23) dos pacientes com DRC estágio 5 estavam em uso desses compostos contribuindo assim na manutenção do status nutricional capaz de retardar o início da diálise até a confecção e maturação da FAV ou treinamento da diálise peritoneal de forma segura<sup>17</sup>.

Brunori et al., em um estudo prospectivo, randomizado, controlado e multicêntrico estudou pacientes não-diabéticos maiores que 70 anos com TFG entre 5-7 ml/min/ 1,73m<sup>2</sup>, dividindo-os em grupo com dieta de baixa suplementação de proteínas e grupo que iniciou terapia dialítica com análise de mortalidade, hospitalização e marcadores metabólicos. Os resultados sugerem que quando a função renal cai abaixo de um nível em que está indicado iniciar diálise o uso de cetoadânalogos é seguro e adia esse tratamento em 10,7 meses<sup>18</sup>.



## CONCLUSÃO

Diante do exposto ao longo de todo trabalho observou-se que o tratamento conservador realizado em uma população maior que 80 anos, que apresenta maior número de comorbidades e risco cardiovascular causa impacto positivo na sobrevida quando comparado ao grupo dos que necessitaram iniciar terapia renal substitutiva.

No total foram colhidos dados de 96 pacientes, dos quais houve um discreto predomínio no sexo masculino (52%). A média de idade entre os pacientes foi de 86 anos. O mais idoso possuía 104 anos de idade e a maioria dos pacientes foram da raça branca.

As principais etiologias da doença renal crônica, foram diabetes mellitus (DM) com 32% e hipertensão arterial sistêmica (HAS) correspondendo a 22%. Dentre as principais comorbidades destacaram-se insuficiência cardíaca (IC), histórico de acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM), além de hipertensão arterial sistêmica

e diabetes mellitus. Apenas 12 pacientes realizaram sessões de hemodiálise em algum momento por agudização da função renal e conseguiram retornar para o tratamento conservador. Quanto ao uso de medicação à base de cetoácidos (Ketosteril®) 7,29% fizeram uso e portanto mantiveram-se assintomáticos em tratamento conservador.

Com relação à necessidade de confecção de fístula arteriovenosa (FAV), apenas 3 pacientes tiveram FAV sendo que 2 evoluíram para a necessidade de terapia renal substitutiva já com o acesso definitivo. Apenas 1 paciente com fístula arteriovenosa permanece em tratamento conservador. Ao todo 6 pacientes que se mantiveram em tratamento conservador evoluíram para o óbito.

Portanto torna-se imprescindível a conscientização dos nefrologistas para ofertar o tratamento conservador neste grupo de pacientes uma vez que observamos os benefícios desta terapia nesta população de pacientes com DRC.

## REFERÊNCIAS

1. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(3 Suppl. 3):S4-16.
2. Verberne WR, Geers AB, Jellema WT, Vincent HH, van Delden JJ, Bos WJ. Comparative Survival among Older Adults with Advanced Kidney Disease Managed Conservatively Versus with Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(4):633-40.
3. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, van der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P, et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32(6):997-1005.
4. Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int.* 2012; 82(3):270-77.
5. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med.* 2007; 146(3):177-83.
6. Murtagh FE, Burns A, Moranne O, Morton RL, Naicker S. Supportive Care: Comprehensive Conservative Care in End-Stage Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(10):1909-14.
7. Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. *Am J Hypertens.* 2014; 27(3):287-90.
8. Rhee CM, Nguyen DV, Nyamathic A, Kalantar-Zadeh K. Conservative vs. preservative management of chronic kidney disease: similarities and distinctions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020; 29(1):92-102.
9. Santos J, Fonseca I, Malheiro J, Beirao I, Lobato L, Oliveira P, Cabrita A. End-stage renal disease versus death in a Portuguese cohort of elderly patients: an approach using competing event analysis. *J Investig Med.* 2017; 65(7):1041-48.
10. Lascasas JM, Fonseca I, Malheiro J, Santos S, Campos A, Castro A, et al. Demographic, clinical characteristics and cardiovascular disease burden in a Portuguese cohort of older chronic kidney disease patients. *Braz J Nephrol.* 2019; 41(1):29-37.

11. Carson RC, Juszczak M, Davenport A, Burns A. Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(10):1611-9.
12. Wong SP, Yu MK, Green PK, Liu CF, Hebert PL, O'Hare AM. End-of-life care for patients with advanced kidney disease in the US Veterans Affairs Health Care System. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72(1):42-49.
13. Hod T, Patibandla BK, Vin Y, Brown RS, Goldfarb-Rumyantzev AS. Arteriovenous fistula placement in the elderly: when is the optimal time? *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(2):448-56.
14. Kocaaslan C, Kehlibar T, Yilmaz M, Mehmetoglu ME, Gunay R, Aldag M, et al Outcomes of arteriovenous fistula for hemodialysis in octogenarian population. *Vascular.* 2018; 26(5):509-14.
15. Murea M, Satko S. Looking beyond "fistula first" in the elderly on hemodialysis. *Semin Dial.* 2016; 29(5):396-402.
16. Hall RK, Myers ER, Rosas SE, O'Hare AM, Colón-Emeric CS. Choice of hemodialysis access in older adults: a cost-effectiveness analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(6):947-54.
17. Duenhas M, Gonçalves E, Dias M, Leme G, Laranja S. Reduction of morbidity related to emergency access to dialysis with very low protein diet supplemented with keto acids (VLPD+KA). *Clin Nephrol.* 2013; 79(5):387-93.
18. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, De Biase V, Como G, Franco V, et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(5):569-80.

Fábio Campos Leonel<sup>1</sup>, Gabriela Ximena Via Reque Cortes<sup>1</sup>, Tamara Caroline Silva Ribeiro<sup>1</sup>, Thales Rode Branco<sup>1</sup>

## Prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com infarto agudo do miocárdio

### *Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction*

#### Artigo Original

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

#### RESUMO

A vitamina D é considerada um hormônio esteroide com amplo espectro de ação, a partir da ligação do seu metabólito ativo (1 $\alpha$ , 25 di-hidrovitamina D) com seu receptor (VDR) encontrado em todo organismo, incluindo células musculares, lisas vasculares e nos cardiomiócitos. A deficiência de vitamina D é um problema de saúde pública. Inicialmente, correlacionava-se com alterações do sistema musculoesquelético, mas estudos recentes descrevem sua relação com as doenças cardiovasculares. Foi realizado um estudo transversal com 23 pacientes, internados na Unidade Coronariana do Hospital Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, durante o período de outubro a novembro de 2019, com vistas a determinar a prevalência de insuficiência e/ou deficiência de 25 (OH) vitamina D em pacientes com infarto agudo do miocárdio, com ou sem supra desnivelamento de segmento ST, buscou-se também verificar diante dos seus níveis, diferentes fatores de risco cardiovascular e sua potencial influência nos desfechos cardiovasculares. Os dados foram comparados aos da literatura, a fim de fomentar estudos futuros que possibilitem determinar os benefícios da suplementação vitamínica na redução da mortalidade dos usuários do serviço. Na população em estudo, a prevalência de níveis reduzidos de vitamina D foi evidenciada em 87% dos indivíduos. Em ambos os grupos de infarto, com ou sem supra desnivelamento de segmento a prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D foi similar. Nos pacientes com disfunção sistólica de grau moderado a importante, 100% se apresentaram com deficiência vitamínica. Desfechos desfavoráveis tais como morte por causa cardíaca e necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica foram observados naqueles com deficiência e insuficiência de vitamina D, o que sugere provável relação prognóstica entre deficiência dessa vitamina e morte, e ou a necessidade de cirurgia de revascularização. Embora a associação não possa ser firmada, observa-se maior prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitos, obesidade e dislipidemia, conforme dados também encontrados na literatura. Isso reforça a potencial correlação dos baixos níveis de Vitamina D e fatores de risco cardiovascular. No entanto, são necessários estudos futuros para firmar tal associação, bem como, trabalhos para avaliar os benefícios da suplementação vitamínica como fator protetor de desfechos desfavoráveis.

**Descritores:** Vitamina D; Infarto do miocárdio; Doenças cardiovasculares

#### ABSTRACT

Vitamin D is considered a steroidal hormone with a wide spectrum of action, from the connection of its active metabolite (1 $\alpha$ , 25 dihydrovitamin D) with its receptor (VDR) found throughout the body, including muscle cells, vascular smooth cells and cardiomyocytes. Vitamin D deficiency is a public health problem today. Initially, it was correlated with changes in the musculoskeletal system, but recent studies describe its relationship to cardiovascular disease. A cross-sectional study was performed with 23 patients, admitted to the Coronary Unit of the Hospital Estadual Público de São Paulo (HSPE-SP), from October to November of 2019, aiming to determine the prevalence of insufficiency and/or deficiency of 25 (OH) vitamin D in patients with acute myocardial infarction, with or without ST segment elevation (NSTEMI), its sufficiency status on patients with different cardiovascular risk factors and its potential influence on cardiovascular outcomes, correlating those findings with data from the literature, we aim to foster future studies that enable to determine the benefits of vitamin supplementation in decreasing patient's mortality. In the study population, the prevalence of reduced levels of vitamin D was evidenced in 87% of the individuals. In both groups of infarction, STEMI and NSTEMI the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency was similar. In patients with reduced systolic function ranging from moderate to severe dysfunction, 100% had vitamin D deficiency. Unfavorable outcomes, such as cardiac death and the need for myocardial revascularization surgery, was observed only in those with vitamin D deficiency, suggesting a probable prognostic relationship between vitamin D and death, and /or the need for myocardial revascularization surgery. Although the association cannot be determined, there is a higher prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in patients with hypertension, DM, obesity and dyslipidemia, reinforcing the potential correlation of low vitamin D levels and cardiovascular risk factors. However, future studies are needed to establish such association, as well as studies to assess the benefits of vitamin supplementation as a protective factor against unfavorable outcomes.

**Keywords:** Vitamin D; Myocardial infarction; Cardiovascular diseases

Data de submissão: 13/02/2020

Data de aceite: 29/10/2020

#### Correspondência:

Thales Rode Branco

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: thalesrode@yahoo.com.br

#### Trabalho realizado:

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



## INTRODUÇÃO

A deficiência de vitamina D é um problema de saúde pública, especialmente nos dias de hoje, em decorrência da baixa ingestão alimentar, baixa exposição solar e uso constante de bloqueadores solares, a depender da área geográfica e da estação do ano. Estudos de prevalência em diferentes populações têm demonstrado que até 50% da população pode apresentar hipovitaminose D, o que varia de acordo com os valores de corte utilizados para o diagnóstico e métodos de dosagem.

No Brasil não se dispõe de estudos populacionais, mas uma pesquisa conduzida na cidade de São Paulo mostra que até 71% dos idosos institucionalizados podem apresentar níveis abaixo de 20 ng/mL, lembrando que o ideal está entre 20 e 60 ng/mL.

A prevalência de hipovitaminose D costuma ser mais elevada em determinadas populações, particularmente entre pacientes portadores de fatores de risco ou doença cardiovascular (CV).

Em indivíduos com doença arterial coronariana estável, até 77% dos pacientes num estudo israelense apresentaram deficiência de vitamina D<sup>1</sup>, enquanto a prevalência de níveis insuficientes ou deficientes dessa vitamina na fase aguda do infarto do miocárdio foi encontrada em até 90 a 98% dos casos, conforme diversos estudos<sup>2-5</sup>.

No estudo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), a hipovitaminose D atingiu 74% da população americana portadora de doença cardiovascular, com média populacional de vitamina D de apenas 24 ng/mL.

Assim, a deficiência de vitamina D deve, portanto, ser considerada fator de risco cardiovascular independente associada a maior morbidade e mortalidade, devendo ser investigada em indivíduos de risco.

Neste artigo objetiva-se a prevalência e o grau de deficiência de vitamina D nos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), durante o período de outubro a novembro de 2019, com (IAMCSST) ou sem (IAMSST) supra desnivelamento de segmento ST, seus níveis nos diferentes fatores de risco cardiovascular e sua potencial influência nos desfechos cardiovasculares e correlacionar com os dados da literatura. Isso importa para fomentar estudos futuros que possibilitem determinar os benefícios

da suplementação vitamínica com vistas à redução da mortalidade nos usuários do serviço.

## OBJETIVOS

### Objetivo geral

Determinar a prevalência e o grau de deficiência de vitamina D nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, admitidos na unidade coronariana durante o período de outubro a novembro de 2019.

### Objetivos específicos

Determinar o grau de suficiência, assim como de insuficiência de vitamina D nos pacientes internados na unidade coronariana com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio.

Identificar a prevalência de disfunção cardíaca (moderada e grave) nos pacientes com deficiência de vitamina D internados na unidade coronária devido a infarto agudo.

Identificar a prevalência da suficiência de vitamina D nos diferentes fatores de risco cardiovascular.

Identificar a prevalência de desfechos desfavoráveis nos pacientes com deficiência de vitamina D internados na unidade coronariana por infarto agudo do miocárdio.

Correlacionar os dados encontrados com os da literatura a fim de fomentar estudos futuros quanto à suplementação vitamínica nesta população, com vistas à redução da mortalidade nos usuários do serviço.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Vitamina D

O colecalciferol, vitamina D<sub>3</sub>, também conhecida como a forma ativa da vitamina D é uma substância lipossolúvel disponível para o homem principalmente a partir da síntese cutânea dependente da exposição solar e da concentração cutânea de 1,7-di-hidrocolesterol, que varia com a genética, a idade e os níveis de PTH (paratormônio).

A ingestão de vitamina D<sub>3</sub> na dieta é insuficiente (média de 200 unidades internacionais por dia, motivo pelo qual a síntese cutânea é fundamental<sup>6</sup>).

Existem duas formas principais de vitamina D: vitamina D<sub>2</sub>, contida em plantas e alimentos

fortificados, e vitamina D3, obtida de alimentos ou através da conversão de desidrocolesterol na pele.

A síntese cutânea de vitamina D3 a partir da exposição à luz solar é a principal fonte de vitamina D nos humanos, a qual sofre 2 processos de hidroxilação para ser convertida na sua forma ativa a 1,25 hidroxivitamina D. A primeira hidroxilação é hepática resultando na formação de 25-hidroxivitamina D, a principal forma de circulação no sangue; a segunda hidroxilação ocorre no rim, onde é convertida a 1,25-di-hidroxivitamina D<sup>7</sup>.

A 1,25 OH-vitamina D3 atinge o núcleo onde, pela ligação aos seus receptores, regula a transcrição e função de mais de 200 genes.

Os receptores de vitamina D (VDR) que estão expressos em enterócitos, osteoblastos, glândulas paratireóides, células do túbulo renal distal, regulam a homeostase do cálcio e o metabolismo ósseo. Recentes investigações também demonstraram sua presença nas células endoteliais, linfócitos, macrófagos, células musculares vasculares lisas, células beta-pancreáticas e cardiomiócitos, através dos quais a vitamina D3 medeia efeitos cardiovasculares.

Níveis séricos reduzidos de vitamina D foram associados a vários tipos de doenças metabólicas, como obesidade, diabetes melitos, resistência à insulina, hipertensão e doenças cardiovasculares, incluindo o infarto agudo do miocárdio e o acidente cerebrovascular isquêmico<sup>8</sup>.

Existem alguns mecanismos potenciais que explicam a relação entre a deficiência de vitamina D e a ocorrência de eventos isquêmicos. Um dos mais importantes é o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário com distúrbios relacionados ao excesso de PTH: resistência à insulina, disfunção da célula beta pancreática, predispondo ao desenvolvimento de diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemia. Também pode haver ativação do sistema renina-angiotensina, que leva ao aumento da pressão arterial, estimulação da inflamação e disfunção endotelial, e favorece a progressão da aterosclerose.

### Deficiência de vitamina D e grupos de risco

Não há consenso sobre a definição de deficiência de vitamina D, fator que dificulta a realização de estudos epidemiológicos neste campo. Segundo a Sociedade Americana de Endocrinologia dos Estados Unidos a definição

mais amplamente aceita para níveis normais de vitamina D séricos é:  $\geq 30\text{ ng/mL}$ . A insuficiência de vitamina D é caracterizada por níveis entre 21-29 ng/mL, enquanto sua deficiência em níveis  $\leq 20\text{ ng/mL}$ <sup>9</sup>.

Grupos de risco para deficiência de 25-OH-vitamina D incluem: recém-nascidos prematuros, pessoas institucionalizadas, idosos (devido à menor síntese cutânea), pele muito branca (que não se bronzeia) e pele negra, indivíduos com baixa exposição solar ou que usam protetor solar, alimentação muito pobre em peixes e cogumelos, pacientes com doenças disabsortivas (como doenças inflamatórias intestinais, diarreia crônica, e doença celíaca), hepatopatias (pela deficiência na primeira hidroxilação hepática), nefropatia (devido a diminuição da segunda hidroxilação, hipoparatiroidismo, pois ocorre redução da síntese cutânea de vitamina D, aumento de sua metabolização e eliminação hepática pela bile, além de aumento da conversão da 25-vitamina D em 1,25-vitamina D, uso de medicações que aumentam a degradação da vitamina D, como anticonvulsivantes (fenitoína) e corticoides<sup>6</sup>.

### Vitamina D e risco cardiovascular

Os receptores de vitamina D estão amplamente distribuídos pelo corpo incluindo o músculo liso vascular, endotélio e cardiomiócitos.

Estudos recentes destacam o papel da deficiência de vitamina D em várias doenças cardiovasculares. A deficiência de vitamina D tem sido correlacionada com contratilidade cardíaca diminuída, aumento do conteúdo de colágeno do miocárdio assim como da maturação do tecido cardíaco.

A vitamina D tem um papel crítico na manutenção da saúde cardiovascular. Vários mecanismos propostos são responsáveis pela manutenção da saúde cardiovascular. Inclui a supressão do sistema Renina-angiotensina-aldosterona, a inibição do crescimento de células musculares lisas vasculares, a supressão da calcificação vascular, a regulação positiva (*up-regulation*) das citocinas anti-inflamatórias ao suprimir citocinas pró-inflamatórias, a prevenção de hiperparatireoidismo secundário, e outros efeitos benéficos nos fatores de risco cardiovascular<sup>8</sup>.

Para fundamentar a relação entre a deficiência de vitamina D e a ocorrência de eventos cardiovasculares, um estudo comprovou

que a suplementação oral com 60.000 UI de vitamina D mensal, durante 16 semanas melhorou significativamente a função endotelial vascular em 45 adultos afro-americanos<sup>10</sup>.

### **Vitamina D e aterosclerose**

O processo de depósito de lipídios ricos em colesterol na parede arterial acompanhado de inflamação é conhecido como aterosclerose. Níveis séricos reduzidos de vitamina D estão relacionados a aumento do risco de aterosclerose subclínica. Observa-se uma correlação inversa entre o nível sérico de vitamina D e a placa aterosclerótica em formação.

A vitamina D protege contra a formação de células espumosas e inibe a captação de colesterol de macrófagos em pacientes com diabetes melito tipo 2.<sup>11</sup> Quando macrófagos isolados de pacientes diabéticos foram cultivados em meios com ou sem adição de vitamina D e foram ofertadas lipoproteínas de baixa densidade modificada, 1,25(OH) D<sub>3</sub> inibiu a formação da célula de espuma, reduzindo a captação de lipoproteína de baixa densidade acetilada ou lipoproteína de baixa densidade oxidada, apenas em pacientes diabéticos.

A LDL modificada induziu a formação de células de espuma em macrófagos excluídos de receptores de Vitamina D, dos pacientes diabéticos.

Em um estudo realizado por Freedman et al.<sup>12</sup> sobre aterosclerose em afro americanos verificou-se que os níveis de 25 (OH) D tinham associação com a formação de placas ateroscleróticas nas artérias carótidas. Dado que a pele pigmentada limita a síntese de vitamina D, quando comparada com a pele branca, indivíduos de pele escura precisam de exposição seis vezes maior que a dos de pele branca para produzir suficiência de vitamina D. Apesar da baixa ingestão de vitamina D e cálcio, os negros têm muito menos cálcio depositado nas suas artérias. É relatado que mais pacientes negros com diabetes melito têm doença cardíaca do que pacientes brancos e placas ateroscleróticas calcificadas menores as quais estão associadas a um menor risco de doença cardíaca. Entretanto, viu-se em modelos animais que a alta ingestão de vitamina D acelera a calcificação vascular<sup>13</sup>. O estudo relatou que, quando roedores eram alimentados com dietas ricas em colesterol e altas doses de vitamina D (300.000 UI/kg de peso corporal/dia) até 4 semanas, houve formação acelerada de placas calcificadas nas artérias, indicando

que tanto o excesso quanto a deficiência são prejudiciais.

### **Vitamina D e hipertensão arterial sistêmica**

Em idosos, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada por marcante elevação da pressão arterial sistólica, assim como da pressão de pulso, a qual está relacionada com rigidez arterial que tem importante valor preditivo para futuros eventos<sup>14</sup>.

Na década de 90, Rostand, estudando correlação de HAS com deficiência de vitamina D, avaliou o efeito da exposição à radiação UVB em hipertensos expostos em solarium por 3 meses, e constatou que estes tiveram aumento dos níveis de vitamina D e tornaram-se normotensos<sup>15</sup>. Vários estudos observacionais foram consistentes em demonstrar que há uma associação inversa entre concentração de 25-hidroxivitamina D e níveis arteriais pressóricos<sup>16</sup>.

Estudo realizado no Brasil, abordando HAS no idoso, em associação com vitamina D, teve como desfecho elevada prevalência de hipovitaminose D que nos idosos está relacionada com maiores níveis de pressão arterial sistólica<sup>17</sup>.

### **Vitamina D, diabetes melito e síndrome metabólica**

Com o envelhecimento, ocorre uma prevalência maior de alterações do metabolismo glicêmico, obesidade central, dislipidemia e HAS, caracterizando-se a síndrome metabólica (SM), é relevante sua identificação pelo fato desta aumentar 2,5 vezes o risco de doenças cardiovasculares e de cinco vezes o risco de diabetes melito. Há aumento da mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes<sup>18</sup>. Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, a doença representa a combinação de pelo menos três componentes: obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal (homens > 102 cm e mulheres > 88 cm), triglicerídeos ≥ 150 mg/dL, colesterol HDL (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL), pressão arterial ≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg e glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL<sup>19</sup>.

A hipovitaminose D é altamente prevalente em diabéticos em comparação aos indivíduos não diabéticos, assim como está associada à aterosclerose de carótidas e também está relacionada à diminuição da sensibilidade à insulina.

Em relação à resistência insulínica, dois estudos que avaliaram suplementação de vitamina



D e metabolismo glicídico demonstraram melhora da secreção de insulina e retorno da tolerância à glicose. O primeiro, em 1995, avaliou o efeito da suplementação de vitamina D, em população com alta prevalência de diabetes melito. Sugeriu que a reposição precoce e sustentada com a vitamina D na profilaxia do diabetes deve ser considerada em comunidades onde a depleção de vitamina D é comum<sup>20</sup>. Em 2003 Borissova et al, avaliaram a suplementação de vitamina D em mulheres quanto à secreção e resistência insulínica e encontraram que a deficiência de vitamina D contribui para a redução da secreção e da ação da insulina<sup>21</sup>.

Uma abrangente metanálise de 11 estudos prospectivos, com pouca heterogeneidade, envolvendo 3612 casos e 55.713 participantes, utilizando a coorte *European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk*, com objetivo de avaliar a associação entre vitamina D e diabetes tipo II, demonstrou uma forte relação inversa entre 25(OH)D e incidência de diabetes tipo II, demonstrou também que o risco de diabetes no futuro pode ser reduzido em 41% se os níveis de 25(OH)D estiverem acima de 32 ng/mL<sup>22</sup>.

### Vitamina D e síndrome coronariana aguda

A história de IAM prévio tem sido vista como um fator preditivo de risco independente para eventos cardíacos. Mantem-se como principal causa de óbitos nos países desenvolvidos, apesar de progressos significativos nas estratégias de prevenção e de tratamento primário da doença arterial coronariana (DAC), principalmente na população geriátrica, os quais estão expostos a maiores riscos de piores desfechos após síndrome coronariana aguda<sup>23</sup>.

Em recente estudo, Ipek et al. (2016)<sup>24</sup>, avaliaram octogenários submetidos a intervenção coronariana percutânea e verificaram que estes têm 10,6 vezes maior risco de mortalidade após IAM com supradesnivelamento do segmento ST, como também que trombose aguda do "stent", IAM anterior, insuficiência cardíaca, baixa fração de ejeção ventricular esquerda, arritmias ventriculares e lesões multiarteriais são os fatores de risco independentes para mortalidade hospitalar nesta população. Como explicação para estes piores resultados de DAC nos idosos poderia ser atribuído à má nutrição e baixos níveis de vitamina D nesta população favorecendo a patogênese destas complicações<sup>23</sup>.

Um dos principais estudos sobre a associação de DAC com deficiência de vitamina

D foi realizado por Giovannucci et al.<sup>5</sup>, os quais avaliaram prospectivamente 18.225 homens entre 40 e 75 anos, do *Health Professionals Follow-up Study*, livres de doença cardiovascular, com objetivo de analisar associação entre as concentrações plasmáticas de 25-hidroxivitamina D e risco de DAC. Após 10 anos de seguimento, 454 homens desenvolveram IAM não fatal ou doença cardíaca coronária fatal. A conclusão foi que os baixos níveis de 25-hidroxivitamina D estão associados com maior risco de infarto do miocárdio, de forma gradual, mesmo após o controle dos fatores de risco conhecidos para a doença arterial coronária<sup>25</sup>.

### Vitamina D e obesidade

A obesidade associada com a deficiência de vitamina D tem sido observada em vários estudos. Justifica-se por decorrência da baixa exposição à radiação solar pela limitação de locomoção, menor síntese de vitamina D3 pelo fígado após exposição solar (<57% nos obesos), e maior captação de vitamina D nos depósitos de gordura corporal<sup>26</sup>.

A deficiência de 25-hidroxivitamina D está associada à obesidade e a fatores de risco cardiometabólico, como demonstrado em estudo realizado em adultos chineses de meia-idade, sendo sugerida a necessidade de estudos randomizados controlados para estabelecer uma relação de causa-efeito entre a deficiência de vitamina D, obesidade e suas consequências metabólicas, assim como avaliar o uso da suplementação da vitamina D3 em pacientes com síndrome metabólica<sup>27</sup>.

Neste contexto de suplementação de vitamina D na obesidade, um grande estudo longitudinal de base populacional (*The Tromsø study*) aleatório controlado com placebo já havia sido realizado em 2010, com 10.229 indivíduos, com seguimento de 1 ano para analisar as relações entre níveis séricos de 25(OH)D e índice de massa corporal (IMC) antes e após suplementação com vitamina D. Foi observada associação inversa significativa entre os níveis de calcidiol e IMC a qual se manteve após intervenção com a vitamina D<sup>28</sup>. A obesidade, principalmente abdominal foi avaliada em 10.331 participantes com o objetivo de averiguar a associação com níveis séricos de vitamina D e HAS resultando em uma significativa associação inversa entre vitamina D e pressão arterial sistólica. Esta relação é mais forte quando presente a obesidade abdominal<sup>29</sup>.

## MÉTODOS

### Tipo de estudo

Trata-se de estudo descritivo, transversal, observacional, realizado nos pacientes com diagnóstico confirmado de infarto agudo do miocárdio admitidos na unidade coronariana (UCO) do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, durante os meses de outubro e novembro de 2019. Foram colhidas amostras de sangue nas primeiras 24 horas da admissão à UCO, sendo dosados os níveis séricos de 25OH vitamina D, Ca, albumina, perfil lipídico, função renal, PCR e hemoglobina glicada.

Os níveis mensurados na forma de 25(OH) vitamina D em ng/ml, foram categorizados em: suficiente (>30 ng/ml), insuficiente (entre 20-29) e, deficiente (<20 ng/ml).

O diagnóstico de IAM, foi confirmado através da clínica, marcadores de necrose miocárdica e traçado de ECG, conforme os critérios da Sociedade Brasileira de Cardiologia: aumento e/ou queda dos níveis de marcadores cardíacos (com pelo menos um valor acima do percentil 99), em adição a pelo menos um dos seguintes cinco critérios: (1) sintomas de isquemia miocárdica; (2) alterações do segmento ST/onda T ou bloqueio completo de ramo esquerdo, novos; (3) desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG; (4) perda de músculo miocárdico viável ou alteração de motilidade segmentar por exame de imagem; (5) identificação de trombo intracoronário por angiografia ou autópsia.

O grupo IAMCSST: (supra desnivelamento do segmento ST > 2 mm de V1 a V6, e > 1 mm nas demais derivações) ocorre quando há em pelo menos 2 derivações da mesma parede ou bloqueio de ramo esquerdo novo ou presumivelmente novo.

Conforme diretrizes de cardiologia, função sistólica, fora caracterizada em: leve (45- 54%), moderada (30-44%) e importante (<30%). Função sistólica preservada quando fração de ejeção  $\geq$  55%.

Os dados relativos ao estado clínico, comorbidades, fatores de risco cardiovascular e desfecho, foram obtidos dos prontuários médicos eletrônicos.

### População do estudo

Todos os pacientes com diagnóstico de IAM, confirmado através da clínica, marcadores de

necrose miocárdica e traçado de ECG, admitidos na unidade coronariana durante o período compreendido entre 14/10/2019 - 10/11/2019.

### Critérios de inclusão

- Pacientes com clínica típica ou equivalente anginoso associado aumento e/ou queda dos níveis de marcadores cardíacos (com pelo menos um valor acima do percentil 99), conforme critérios previamente citados.

### Critérios de não inclusão

- Paciente com dor precordial ou equivalente anginoso não acompanhado de elevação dos marcadores de necrose miocárdica (curva).

- Pacientes com doenças autoimunes, inflamatórias ou portadores de imunossupressão.

- Pacientes em uso crônico de anticonvulsivantes.

- Pacientes admitidos na UCO por outras causas: insuficiência cardíaca, valvulopatias, arritmias, pré-operatório de cirurgia cardíaca de revascularização sem evento isquêmico agudo.

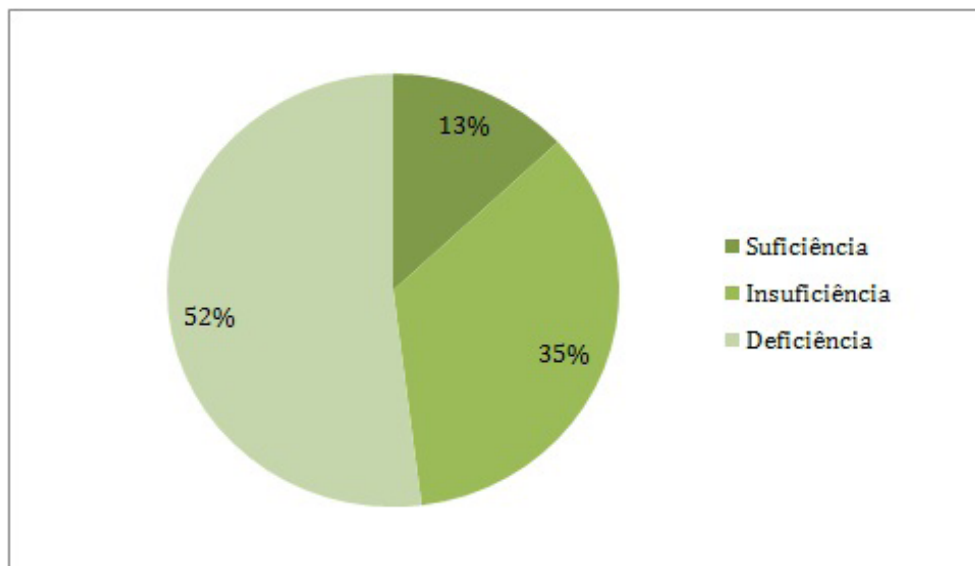
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

23 pacientes cumpriram os critérios de inclusão para o estudo, 11 (48%) com diagnóstico confirmado de IAMCSST, enquanto 52% (12) de IAMSST.

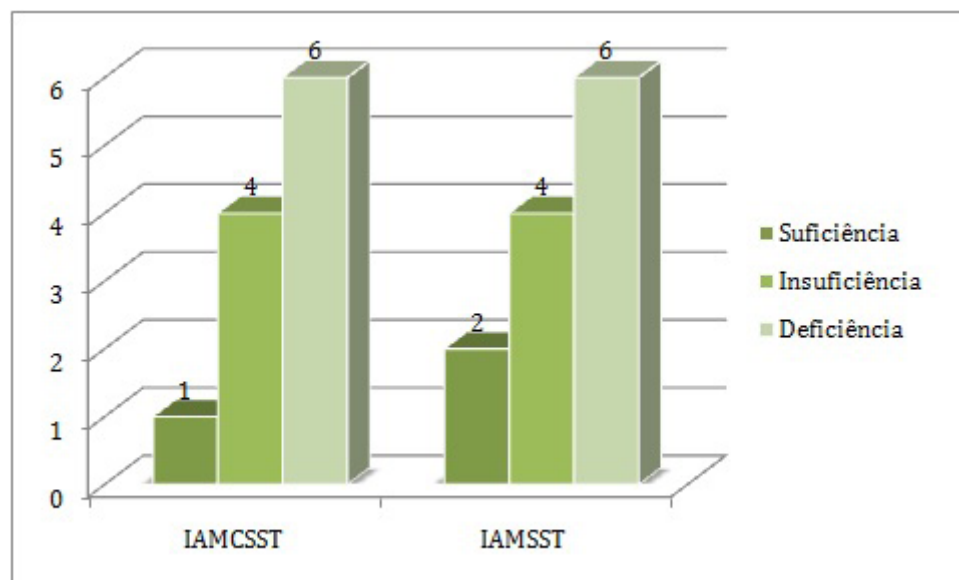
A média de idade dos participantes foi de 69 anos (56-88), com predomínio do grupo feminino, 13 (57%) feminino, 10 (43%) masculinos. 16 (70%), da raça branca, 4 (17%) negros, e 3 (13%) pardos.

A prevalência de suficiência de colecalciferol sérico nos indivíduos infartados foi de 3 (13%), e de níveis reduzidos desta vitamina foi evidenciada em 87%; A maioria deles 12 (52%) preencheu critério de deficiência de vitamina D (ou seja níveis extremamente baixos <20 ), e 8 (34%) insuficiência de vitamina D (níveis entre 20-29).

Em ambos os grupos de infarto, IAMCSST e IAMSST a prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D for similar. Dos pacientes com IAMCSST, 1(9%) apresentaram níveis suficientes de vitamina D, 4 (36%) níveis deficientes, e 6 (55%) valores insuficientes. Já nos pacientes com IAMSST a suficiência foi observada em 2,17%, em 4 (33%) deficiência, e em 6 (50%) níveis insuficientes. (Figuras 1 e 2)



**Figura 1:** Prevalência de deficiência de vitamina D no IAM



**Figura 2:** Prevalência de deficiência de vitamina D no IAMCSST e IAMSST

Entre os antecedentes dos indivíduos estudados, destacam-se em 18 (78%) presença de HAS, diabetes melito em 9 (39%), tabagismo atual ou prévio em 10 (43%), dislipidemia 8 (35%).

Verificou-se maior prevalência de ditas doenças nos pacientes com níveis reduzidos de colecalciferol: Dos 18 (78%) com antecedente de HAS, 3 (17%) apresentara suficiência de colecalciferol, vs 83% com níveis reduzidos: 6 (33%) níveis insuficientes, e deficiência em 9 (50%).

Quanto o diabetes melito tipo 2, que fora detectada em uma prevalência de 39% (9) e com uma média de hemoglobina glicada de 8,35 (5,8-10,9), 1 (11%) dos pacientes infartados apresentava suficiência desta vitamina, 89%

carentes de vitamina D, 6 (33%) com critérios de insuficiência e a grande maioria, 9 (50%) com critério de deficiência.

Em relação à dislipidemia, foi identificada em 8 (35%) dos indivíduos estudados, com níveis suficientes de vitamina D em 2 (25%), 3 (38%) níveis insuficientes e 3 (38%) níveis deficientes.

Contrariando o resultado esperado, 12 (52%) dos pacientes infartados tiveram IMC normal, 6 (26%) sobrepeso, e 5 (22%) obesidade. Quanto à relação IMC e deficiência de vitamina D, observou-se que da totalidade dos pacientes eutróficos apenas 1 (8%) apresentaram níveis suficientes de vitamina D, já 6 (50 %) tiveram níveis insuficientes, e 5 (42%) níveis deficientes de vitamina D. A prevalência de sobrepeso nos



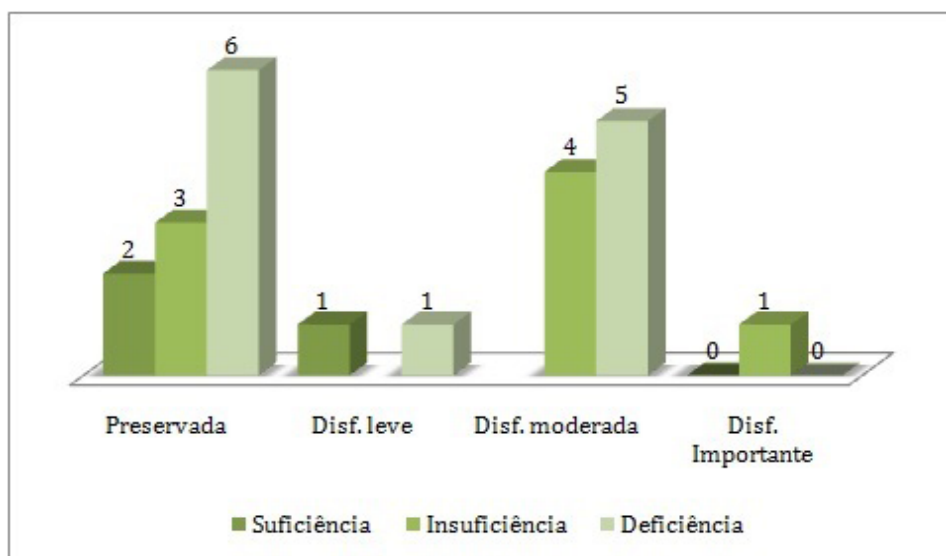
pacientes infartados foi 6 (26%), evidenciou-se que a maioria deles, tinham níveis deficientes de vitamina D: 4 (67%); e suficiência desta vitamina em 2 (33%). Quanto aos pacientes obesos infartados, que foram 5 (22%) dos indivíduos, a totalidade apresentou níveis reduzidos desta vitamina: insuficientes em 2 (40%), e deficientes em 3 (60%).

Quanto à função sistólica, foi determinada uma prevalência de disfunção sistólica moderada-importante do VE de 10 (43%), correspondendo 9 (39%) a disfunção moderada, e 4 % a disfunção importante. A totalidade (100%) dos pacientes

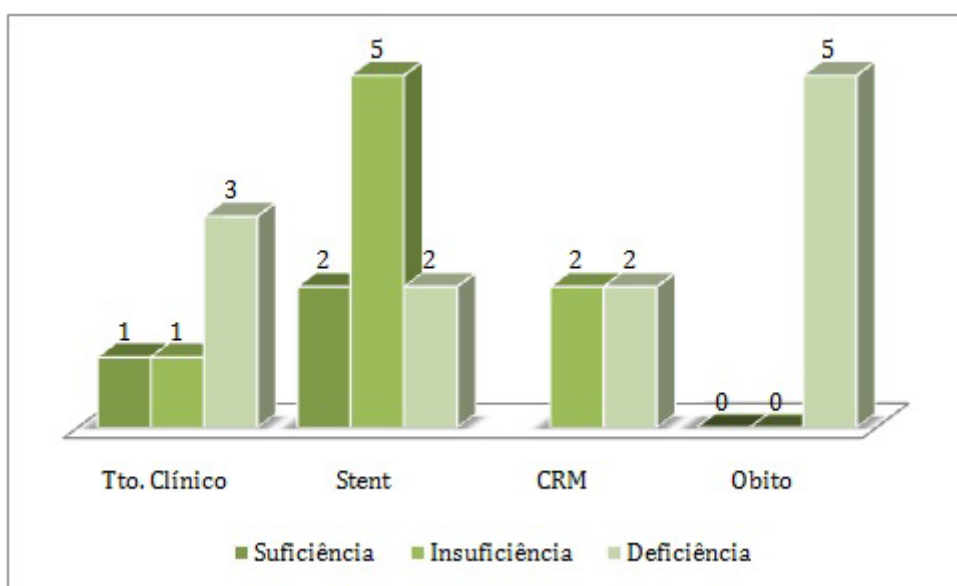
com disfunção moderada e importante tiveram níveis reduzidos de vitamina D: 50% níveis insuficientes e 50% níveis deficientes.

A disfunção leve foi vista em 2 (9%) dos pacientes infartados, sendo 1 (50%) pacientes com suficiência de vitamina D, e os outros 50% deficientes da mesma.

A função sistólica preservada foi identificada em 11 (48%) dos pacientes infartados: correspondendo a 2 (18%) com níveis de suficiência, 3 (27%) insuficiência, e 6 (55%) deficiência. (Figura 3)



**Figura 3:** Função sistólica e suficiência de vitamina D



**Figura 4:** Desfecho clínico e suficiência de vitamina D

Quanto ao desfecho dos pacientes, 5 (22%) dos indivíduos infartados tiveram desfecho desfavorável e evoluíram para o óbito por causas cardíacas (choque cardiogênico). 100% deles apresentava deficiência de colecalciferol. Os pacientes com desfecho favorável corresponderam a 18 (78%) dos infartados, neles, a prevalência de níveis reduzidos de vitamina D fora de 83% (44% insuficiência e 39% deficiência) existindo suficiência desta vitamina em apenas em 17%.

Dos pacientes internados 4 (18%) foram submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, apresentando 100% deles, níveis

reduzidos de colecalciferol: 50% (2) níveis insuficientes, e 50% níveis deficientes.

Dos pacientes sem indicação de procedimento percutâneo ou cirurgia de revascularização miocárdica, (5-22%) foi optado pelo tratamento clínico, 1 (20%) deles apresentou níveis suficientes de vitamina D, 20% (1) níveis insuficientes, e níveis deficientes em 3 (60%).

Implantação de *stent* farmacológico foi o procedimento realizado em 9 (39%) dos infartados, correspondendo 2 (22%) ao grupo suficiente em vitamina D, 5 (56%) grupo insuficiente, e 2 (22%) grupo deficiente em colecalciferol sérico.

## CONCLUSÃO

A deficiência de 25 (OH) vitamina D é condição prevalente em pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio. Interessante ressaltar a provável relação entre deficiência de 25 (OH) vitamina D com função sistólica reduzida, em grau moderado a importante, já que 100% dos pacientes com disfunção sistólica apresentaram valores séricos de Vitamina D abaixo do grau de suficiência.

Desfechos desfavoráveis foram observados naqueles com deficiência de 25 (OH) vitamina D, sugerindo provável relação prognóstica entre a dosagem sérica da vitamina em questão e morte por causas cardíacas.

A suficiência de 25 (OH) vitamina D poderia correlacionar-se como um fator protetor para

cirurgia de revascularização do miocárdio, uma vez que nenhum dos pacientes com valores da vitamina dentro dos padrões de suficiência, foram submetidos e/ou indicados para a realização de tal procedimento.

Embora a associação não possa ser firmada, observa-se maior prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes portadores de HAS, DM, obesidade e dislipidemia, conforme dados também encontrados na literatura. Isto reforça, a potencial correlação dos baixos níveis de vitamina D e fatores de risco cardiovascular. No entanto, são necessários estudos futuros para firmar tal associação, aliado a trabalhos para avaliar os benefícios da suplementação vitamínica como fator protetor de desfechos desfavoráveis.

## REFERÊNCIAS

1. Shor R, Tirosh A, Shemesh L, Krakover R, Chaim AB, Mor A, et al. 25 hydroxyvitamin D levels in patients undergoing coronary artery catheterization. *Eur J Intern Med.* 2012; 23(5):470-3.
2. Mahdavi K, Amirajam Z, Yazdankhah S, Majidi S, Adel MH, Omidvar B, Alasti M. The prevalence and prognostic role of vitamin D deficiency in patients with acute coronary syndrome: a single center study in South-West of Iran. *Heart Lung Circ.* 2013; 22(5):346-51.
3. Goleniewska B, Kacprzak M, Zielińska M. Vitamin D level and extent of coronary stenotic lesions in patients with first acute myocardial infarction. *Cardiol J.* 2014; 21(1):18-23.
4. Lee JH, Gadi R, Spertus JA, Tang F, O'Keefe JH. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2011; 107(11):1636-8.
5. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008; 168(11):1174-80.
6. Sales P, Halpern A, Cercato C. O essencial em endocrinologia. Rio de Janeiro: Roca; 2016.
7. Milazzo V, Metrio M, Consentino N, Marenzi G, Tremoli E. Vitamin D and acute myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2017; 9(1):14-20.
8. Park JE, Pichiah T, Cha YS. Vitamin D and metabolic diseases: growing roles of vitamin D. *J Obes Metab Syndr.* 2018; 27(4):223-232.

9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):1911-30.
10. Harris RA, Pedersen-White J, Guo DH, Stallmann-Jorgensen IS, Keeton D, Huang Y, et al. Vitamin D3 supplementation for 16 weeks improves flow-mediated dilation in overweight African-American adults. *Am J Hypertens.* 2011; 24(6):557-62.
11. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, et al. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2009; 120(8):687-98.
12. Freedman BI, Wagenknecht LE, Hairston KG, Bowden DW, Carr JJ, Hightower RC, et al. Vitamin D, adiposity, and calcified atherosclerotic plaque in African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(3):1076-83.
13. Tang FT, Chen SR, Wu XQ, Wang TQ, Chen JW, Li J, et al. Hypercholesterolemia accelerates vascular calcification induced by excessive vitamin D via oxidative stress. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79(5):326-39.
14. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem.* 2007; 282(41):29821-30.
15. Neves JP, Silva AS, Morais LC, Diniz AS, Costa MJ, Asciutti LS, et al. Concentrações de 25-hidroxivitamina D e níveis pressóricos em idosos hipertensos. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012; 56(7):415-22.
16. van Ballegooijen AJ, Kestenbaum B, Sachs MC, Boer IH, Siscovick DS, Hoofnagle AN, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(12):1214-22.
17. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes.* 2008; 57(2):298-305.
18. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 121(1-2):425-9.
19. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 Suppl 1:1-28.
20. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008; 93(6):512-7.
21. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D<sub>3</sub> on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003; 57(4):258-61.
22. Nardin M, Verdoia M, Schahffer A, Barbieri L, Marino P, De Luca G, et al. Vitamin D status, diabetes mellitus and coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Atherosclerosis.* 2016; 250:114-21.
23. Milazzo V, De Metrio M, Cosentino N, Marenzi G, Tremoli E. Vitamin D and acute myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2017; 9(1):14-20.
24. Ipek G, et al. Predictors of in-hospital mortality in octogenarian patients who underwent primary percutaneous coronary intervention after ST segment elevated myocardial infarction. *Geriatr Gerontol Int.* 2016; 18:120-73.
25. De Metrio M, Milazzo V, Rubino M, Cabiati A, Moltrasio M, Marana I, et al. Vitamin D plasma levels and in-hospital and 1-year outcomes in acute coronary syndromes: a prospective study. *Medicine.* 2015; 94(19):e857.
26. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strickland CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D<sub>3</sub> with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J.* 2008; 7:4.
27. Vilarrasa N, Maravall J, Estepa A, Sánchez R, Masdevall C, Navarro MA, et al. Low 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese women: their clinical significance and relationship with anthropometric and body composition variables. *J Endocrinol Invest.* 2007; 30(8):653-8.
28. Caron-Jobin M, Morisset AS, Tremblay A, Huot C, Légaré D, Tchernof A. Elevated serum 25(OH)D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women. *Obesity.* 2011; 19(7):1335-41.
29. Wamberg L, Pedersen SB, Rejnmark L, Richelsen B. Causes of vitamin D deficiency and effect of vitamin D supplementation on metabolic complications in obesity: a review. *Curr Obes Rep.* 2015; 4(4):429-40.

Lucas Martinucci de Oliveira<sup>1</sup>, Nayara de Arruda Cáceres<sup>1</sup>, Luis Augusto Seabra Rios<sup>1</sup>, Jose Francisco Farah<sup>1</sup>

## Síndrome de Fournier

### Fournier Syndrome

#### Artigo Original

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

#### RESUMO

**Introdução:** A síndrome de Fournier (gangrena de Fournier) é uma fasciite necrotizante que acomete o períneo de homens e mulheres com predomínio para o primeiro tendo como principal comorbidade o diabetes mellitus. É uma infecção polimicrobiana que culmina em necrose da pele na região acometida. Embora haja outras causas, a origem anorretal é a principal, sendo de fundamental importância o diagnóstico precoce de suas manifestações clínicas. **Objetivos:** No presente estudo, revisamos a experiência dos últimos 3 anos com 13 pacientes atendidos no serviço de Urologia do Hospital do Servidor Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, com o objetivo de identificar e discutir fatores preditores de mortalidade, severidade da doença e sobrevivência dos pacientes, assim como fatores etiológicos. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal retrospectivo dos últimos 3 anos de pacientes com diagnóstico de síndrome de Fournier atendidos no período de 2017 até 2019. Foram analisados variáveis demográficas, comorbidades, período de internação, tipo de antibiótico administrado, realização de procedimento cirúrgico, bem como o desbridamento e a solicitação de câmara hiperbárica. **Resultados:** Dos pacientes analisados, houve prevalência no sexo masculino (100%) em indivíduos maiores de 60 anos (84,7%). O fator predisponente predominante foi o diabetes mellitus. Mais da metade (53,8%) teve um tempo de evolução  $\leq$  3 dias. Todos utilizaram antibióticos de amplo espectro e foram submetidos a procedimento cirúrgico. A câmara hiperbárica foi utilizada em 54,7% dos pacientes. **Discussão:** A fisiopatologia é caracterizada pela endarterite obliterante, seguida de isquemia e trombose dos vasos subcutâneos, o que resultou em necrose da pele e do tecido celular subcutâneo e adjacente. A doença tende a afetar pacientes entre a segunda e sexta décadas de vida, com comorbidades predisponentes principalmente diabetes mellitus. Trata-se de uma urgência cirúrgica na qual há necessidade de estabilização hemodinâmica, desbridamento agressivo, uso de antibioticoterapia de amplo espectro e uso de câmara hiperbárica. **Conclusão:** A síndrome de Fournier ainda é uma patologia de alta morbimortalidade. O diagnóstico precoce, o debridamento cirúrgico agressivo, a antibioticoterapia de amplo espectro e abordagem multidisciplinar são os pilares do seu tratamento.

**Descritores:** Síndrome de Fournier; Fournier; Diabetes mellitus; Câmara hiperbárica

#### ABSTRACT

**Introduction:** The Fournier syndrome is a necrotizing fasciitis that affects the perineum of both men and women, predominantly men, and the main comorbidity is diabetes mellitus. It is a polymicrobial infection that results in skin necrosis of the affected region. Though there are others causes, those of anorectal origin are the main ones and early diagnosis of the clinical manifestations are essential. **Objectives:** The present study revised the past 3 years experience of 13 patients of the Urology department of the Hospital do Servidor Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brazil, with the objective of identifying and discussing predictor factors of mortality, disease severity, long term survival of patients and etiology. **Methods:** A cross-sectional retrospective study was performed with patients of the past 3 years of the from 2017 to 2019. Demographic variables, comorbidities, duration of hospital stay, antibiotics used, required surgical procedures, debridement and use of hyperbaric chamber were the variables analyzed. **Results:** Regarding the studied patients, there was a prevalence of males (100%) and individuals over 60 years old (84.7%). The main predisposing factor encountered was diabetes mellitus. More than half (53.8%) had a clinical evolution  $\leq$  3 days. All the patients utilized broad-spectrum antibiotics and required surgical treatment. The hyperbaric chamber was utilized in 54.7% of patients. **Discussion:** Pathophysiology is characterized by obliterating endarteritis, followed by ischemia and thrombosis of the subcutaneous vessels, which resulted in necrosis of the skin and subcutaneous and adjacent cellular tissue. The disease tends to affect patients between the second and sixth decades of life, with predisposing comorbidities, mainly diabetes mellitus. It is a surgical emergency in which there is a need for hemodynamic stabilization, aggressive debridement, the use of broad-spectrum antibiotic therapy and the use of a hyperbaric chamber. **Conclusion:** The Fournier syndrome still is a pathology with high morbidity and mortality and early diagnosis, aggressive surgical debridement, broad-spectrum antibiotic therapy and multidisciplinary approach are the pillars of its treatment.

**Keywords:** Fournier Syndrome; Fournier; Diabetes Mellitus; Hyperbaric Oxygenation.

Data de submissão: 07/01/2020

Data de aceite: 13/11/2020

#### Correspondência:

Lucas Martinucci de Oliveira

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

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: luksmartinucci@hotmail.com

#### Trabalho realizado:

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



## INTRODUÇÃO

A gangrena de Fournier (GF) é uma fasciite necrotizante sinérgica do períneo e parede abdominal, que tem origem no escroto e no pênis, em homens, e na vulva e na virilha, em mulheres<sup>1,2</sup>. Entretanto, é uma fasciite necrotizante de alta mortalidade que acomete principalmente o aparelho geniturinário masculino. Primeiramente descrita pelo dermatologista francês Jean-Alfred Fournier in 1883<sup>3</sup>, foi caracterizado como uma doença localizada no escroto.

De acordo com Fournier, a doença era uma gangrena fulminante do escroto e do pênis acometendo principalmente homens jovens e saudáveis. Uma revisão recente, indica que GF é uma patologia rara que acomete principalmente homens idosos com risco elevado em associação com diabetes, HIV, alcoolismo e outros estados de comprometimento do sistema imunológico<sup>4</sup>.

Uma variedade de microrganismos encontra-se em culturas de secreção da ferida e tecidos necróticos, caracterizado por tipo de infecção polimicrobiana ocasionada por microrganismos aeróbicos e anaeróbicos. São também encontradas bactérias Gram negativas (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas*, *Bacteroides*, *Acinetobacter sp*), bactérias Gram positivas (*Estafilococos*, *Streptococos*, *Enterococos*, *Clostridium*) e fungos<sup>5-6</sup>. Essa infecção leva à trombose vascular cutânea e subcutânea, e como consequência à necrose da pele na região acometida. A infecção pode desenvolver-se sob pele aparentemente normal, dissecando o tecido com necrose<sup>7</sup>.

A causa da Síndrome de Fournier é conhecida em quase na totalidade dos casos. Os fatores de origem anorretal são a causa mais frequente, embora haja uma série de outros fatores associados. É fundamental que se reconheça as manifestações cutâneas precoces da doença, mesmo que mínimas, devido à disseminação da infecção através dos planos fasciais<sup>8</sup>.

## OBJETIVOS

No presente estudo, revisou-se a experiência dos últimos 3 anos com 13 pacientes atendidos no serviço de Urologia do Hospital do Servidor Estadual "Francisco

Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, com o objetivo de identificar e discutir fatores preditores de mortalidade, severidade da doença e sobrevivência dos pacientes, assim como fatores etiológicos.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo dos últimos 3 anos de pacientes com diagnóstico de GF atendidos no Hospital, no período de 2017 até 2019.

Os prontuários foram analisados por médicos da cirurgia geral em conjunto com médicos de urologia do hospital em questão. Foram selecionados os prontuários cujos pacientes apresentaram o diagnóstico clínico de síndrome de Fournier.

Na revisão dos prontuários foram analisadas as seguintes variáveis: gênero, idade, tempo de evolução até assistência médica, morbidades prévias (hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, tabagismo), tempo de internação, antibióticoterapia, tempo de antibioticoterapia, indicação de câmara hiperbárica, disfunção orgânica (cardiovascular e renal) assim como leucocitose com desvio, atividade inflamatória (proteína C reativa) em exames de entrada no setor de urgência e sensibilidade de culturas.

Os pacientes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de GF internados no HSPE no período de 2017 a 2019 e maiores de 18 anos de idade. Os dados dos prontuários físicos e eletrônicos foram registrados em ficha de coleta de dados com informações sobre demografia, apresentação clínica e laboratorial, tratamento instituído, evolução, complicações e mortalidade.

Após a coleta de dados, os mesmos foram agrupados de acordo com as variáveis demográficas, comorbidades, período de internação, tipo de antibiótico administrado, realização de procedimento cirúrgico, bem como o desbridamento e a solicitação de câmara hiperbárica. Tais dados foram organizados em tabelas no programa Microsoft Office Excel, 2007.

## RESULTADOS

Dos pacientes analisados treze (100%) eram do gênero masculino com predominância de idosos, onze (84,7%) maiores de 60 anos de idade. Avaliando as comorbidades da amostra, notou-se que sete (53,8%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica, nove (69,2%) diabetes mellitus, cinco (38,4%) tabagismo e quatro (38,4%) obesidade. (Tabela 1)

**Tabela 1:** Variáveis demográficas da população em estudo

Váriaveis		
Sexo	n	%
Masculino	13	100
Feminino	0	0
Idade	n	%
≤ 30 anos	0	0
30-60 anos	2	15,3
≥ 60 anos	11	84,7
Comorbidades	n	%
Hipertensão arterial	7	53,8
Diabetes mellitus	9	69,2
Tabagismo	5	38,4
Obesidade	4	30,7

Sete indivíduos (53,8%) procuraram assistência médica até 3 dias do início dos sintomas e seis (46,1%) da amostra, procuram o serviço a partir do quarto dia de sintomatologia.

Após triados e avaliados, observou-se que nove (69,2%) apresentavam disfunção cardiovascular, definida como PAS < 90 ou PAD < 60 ou FC > 100 e sete (53,8%) apresentavam disfunção renal (creatinina > 1,3) na chegada a unidade de urgência. Seis pacientes (46,1%) mostravam leucocitose com desvio a esquerda e todos (100%) apresentavam proteína C reativa aumentada como marcador de resposta inflamatória.

O tempo de internação variou entre 3 a 144 dias com média de 33 e predomínio de internação maior que 14 dias (69,2%). (Tabela 2)

**Tabela 2:** Tempo de evolução e período de internação

Váriaveis		
Tempo de evolução	n	%
≤ 3 dias	7	53,8
> 3 dias	6	46,1
Dias de internação	n	%
≤ 7 dias	2	15,4
7 – 14 dias	2	15,4
≥ 14 dias	9	69,2
Disfunção orgânica	n	%
Cardiovascular*	9	69,2
Renal**	7	53,8
Bioquímicos	n	%
Leucocitose com desvio	6	46,1
Pcr aumentado	13	100

\* PAS < 90mmhg ou PAD < 90 ou FC > 100 \*\* Creatinina > 1,3

Em todos os casos foram utilizadas combinações de dois tipos de antibióticos (Tabela 3). Em 7 (53,8%) foram iniciados empiricamente drogas de amplo espectro (Piperacilina + Tazobactam, Meropenem ou Vancomicina). O tempo de antibioticoterapia variou de 3 a 26 dias com média de 16 sendo que dez (77,1%) pacientes realizaram uso por mais de quatorze dias. Terapia adjuvante com câmara hiperbárica foi utilizada em seis (46,1%) pacientes dos quais cinco necessitaram de dez sessões frente a cinco (53,9%) pacientes que não a utilizaram.

**Tabela 3:** Antibioticoterapia utilizada

Antibioticoterapia empírica	n	%
Ceftriaxona + Clindamicina ou Metronidazol	5	38,4
Piperacilina/tazobactam + Vancomicina	3	23,2
Outras associações	5	38,4
Tempo de antibioticoterapia	n	%
≤ 7 dias	2	15,3
7 – 14 dias	1	7,6
≥ 14 dias	10	77,1



Quanto a abordagem cirúrgica (Tabela 4) e ao seguimento dos pacientes internados, todos foram submetidos a desbridamento cirúrgico sendo que seis (54,5%) necessitaram de retalho de avanço para fechamento da ferida e sete (45,5%) tiveram fechamento por segunda intenção. Três (23,1%) pacientes foram a óbito e dez (76,9%) obtiveram cura e alta hospitalar.

**Tabela 4:** Terapêutica cirúrgica

<b>Abordagem cirúrgica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Desbridamento + retalho de avanço	6	46,1
Desbridamento + fechamento por segunda intenção	7	53,9
<b>Seguimento</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Cura e alta hospitalar	10	76,9
Óbitos	3	23,1

## DISCUSSÃO

A fisiopatologia da GF caracterizada pela endarterite obliterante, seguida de isquemia e trombose dos vasos subcutâneo que resulta em necrose da pele e do tecido celular subcutâneo e adjacentes (tipicamente não causa necrose, mas pode invadir fáscia e músculo), tornando possível a entrada da flora normal da pele. À medida que ocorre disseminação de bactérias aeróbias e anaeróbias, a concentração de oxigênio nos tecidos é reduzida; com a hipóxia e a isquemia tecidual, o metabolismo fica prejudicado, e provoca maior disseminação de microrganismos facultativos, os quais se beneficiam das fontes energéticas das células, formando gases (hidrogênio e nitrogênio) responsáveis pela crepitação, demonstrada nas primeiras 48 a 72 horas de infecção<sup>9-10</sup>.

Dados de séries contemporâneas indicam que a GF tende a afetar pacientes entre a 2ª e 6ª décadas de vida, com comorbidades predisponentes, como: estados debilitantes (desnutrição, sepse) ou imunossupressores (diabetes mellitus, alcoolismo crônico, doença maligna subjacente, AIDS, sarampo, uso de quimioterápicos, leucemias), doenças colorretais e urogenitais, pós-operatório, onde ocorre instrumentação urológica, hemorroidectomia,

orquiectomia, prostatectomia), uso de drogas endovenosas e trauma (local, mecânico, técnico, químico, incluindo mordeduras, arranhões, intercurso anal e o próprio coito)<sup>10-11</sup>. No presente estudo, houve a prevalência de casos em pacientes maiores de 60 anos, correspondendo a 84,7%. Essa diferença pode ser justificada pelo fato do hospital onde foi realizado o trabalho ser referência em população sexagenária.

Neste estudo houve a prevalência em pacientes do gênero masculino (100%), sendo o diabetes mellitus o principal fator predisponente (69,2%). Isso vai ao encontro com o trabalho realizado hospital universitário Cajuru de Novembro de 1999 a Abril de 2006, onde foram avaliados 40 pacientes com Fournier, sendo 77% do sexo masculino, e o diabetes mellitus esteve presente em 22,5% dos pacientes<sup>12</sup>. O diabetes complica a evolução de 40 a 60% dos pacientes e é imputado como principal responsável pelos maus resultados do tratamento. No entanto, há estudos que contrariam esta afirmação<sup>13,14,15,16</sup>. Outras condições que podem estar associadas incluem, idade avançada, imunossupressão, terapia com corticosteróide, insuficiência renal e hepática, hipertensão arterial, obesidade e outras condições menos comuns<sup>12-18</sup>.

Os achados laboratoriais geralmente incluem anemia, leucocitose (exceto nos imuno-deprimidos), trombocitopenia, hiperglicemia, hiponatremia, hipocalemia, azotemia e hipoalbuminemia<sup>19</sup>. Dos doentes aqui analisados evidenciou-se leucocitose associada em 46,1% e PCR aumentado em 100% dos casos. Não se avaliou em relação a anemia.

O tratamento da Gangrena de Fournier exige uma equipe multidisciplinar, variando de acordo com as necessidades de cada caso. A maioria dos casos de GF se apresenta como emergência cirúrgica, portanto, o tratamento médico deve ser imediato a fim de manter a estabilização hemodinâmica do paciente, para que sejam administrados antibióticos de amplo espectro e tratamento cirúrgico<sup>26</sup>. O tratamento cirúrgico consiste em extenso desbridamento de tecidos lesados e necrosados até o encontro de tecido sadio<sup>20</sup>. A gangrena progride na velocidade de 2,5cm. O desbridamento deve ser repetido se necessário. Segundo Burge, a

necrose envolvendo apenas o escroto pode ser tratada com mínimo desbridamento, reservando procedimentos mais radicais para a necrose que envolve todo o períneo<sup>23</sup>. Neste estudo, todos os pacientes foram submetidos ao desbridamento cirúrgico, sendo que seis (46,1%) necessitaram de retalho de avanço para fechamento da ferida e em sete (53,9%) optou-se por fechamento por segunda intenção<sup>4,20-24</sup>.

Considerando a gravidade da infecção, deve ser instituído um esquema de antibióticos de amplo espectro para cobertura adequada para aeróbios gram-negativos, anaeróbios e estreptococos. O esquema de antibióticos mais recomendado é a combinação de penicilina benzatina ou amoxicilina para espécies estreptococos, metronidazol ou clindamicina contra anaeróbios, e cefalosporinas de terceira geração ou aminoglicosídeos para combater bactérias gram-negativas. Mesmo após o início da antibioticoterapia, não deve haver retardamento do desbridamento cirúrgico<sup>20</sup>. No presente estudo foram utilizados esses esquemas.

Foram submetidos à câmara hiperbárica 54,5% dos pacientes. A capacidade alterada de cicatrização dos tecidos é o maior problema em diversas situações como infecções, diabetes mellitus, doença arterial periférica, insuficiência venosa crônica e pós-radioterapia. A dificuldade de recuperação tecidual é mais frequentemente secundária ao suprimento sanguíneo

inadequado, que é incapaz de suportar o aumento da necessidade local de oxigênio<sup>24</sup>. Com a câmara hiperbárica há o aumento na tensão de oxigênio tecidual, que aumenta a síntese de colágeno e promove angiogênese, epitelização e a resistência a bactérias<sup>25-26</sup>.

Em contraponto ao desenvolvimento científico e do melhor conhecimento sobre a moléstia, seu diagnóstico e tratamento, a mortalidade de GF ainda é próxima dos 50%<sup>3</sup>. A taxa de mortalidade neste trabalho foi de 23%, menor do que a média geral. O diagnóstico precoce foi realizado em 53,8%, uma vez que o tempo de evolução destes pacientes foi menor ou igual a 3 dias. Isso pode ter sido influenciado pela justificativa que o Hospital onde foi realizado o trabalho é um hospital terciário, em referência em urologia.

## CONCLUSÃO

A Síndrome de Fournier, apesar de todos os avanços terapêuticos e recursos disponíveis, continua apresentando altos índices de mortalidade. O diagnóstico precoce e intervenção cirúrgica agressiva são os pilares do tratamento e manejo desses pacientes. O uso de antibiótico de amplo espectro e desbridamento mostraram ser as indicações. Tais medidas resultam em taxas mais baixas de morbimortalidade e aumento de sobrevida.

## REFERÊNCIAS

1. Korhonen K, Hirn M, Niinikoski J. Hyperbaric oxygen in the treatment of Fournier's gangrene. *Eur J Surg*. 1998; 164(4):251-5.
2. Basoglu M, Gül O, Yildirgan I, Balik AA, Ozbey I, Oren D. Fournier's gangrene: review of fifteen cases. *Am Surg*. 1997;63(11):1019-21.
3. Fournier JA. Gangrene foudroyante de la verge. *Semin Med*. 1883; 3(56):345-8.
4. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg*. 2000;87(6):718-28.
5. Mauro V. Retalho fasciocutâneo de região interna de coxa para reconstrução escrotal na síndrome de Fournier. *Rev Bras Cir Plást*. 2011; 26(4):707-9.
6. Koukouras D, Kallidonis P, Panagopoulos C, Al-Aown A, Athanasopoulos A, Rigopoulos C, et al. Fournier's gangrene, a urologic and surgical emergency: presentation of a multi-institutional experience with 45 cases. *Urol Int*. 2011; 86(2):167-72.
7. Cardoso JB, Féres O. Gangrena de Fournier. *Medicina*. 2007; 40(4):493-9.
8. Dornelas MT, Correa MP, Barra FM, Corrêa LD, Silva EC, Dornelas GV, et al. Síndrome de Fournier: 10 anos de avaliação. *Rev Bras Cir Plást*. 2012; 27(4):600-4.
9. Spirnak JP, Resnick MI, Hampel N, Persky L. Fournier's gangrene: report of 20 patients. *J Urol*. 1984; 131(2):289-91.
10. Carvalho JP, Hazan A, Cavalcanti AG,

- Favorito LA. Relation between the area affected by Fournier's gangrene and the type of reconstructive surgery used. A study with 80 patients. *Int Braz J Urol*. 2007; 33(4):510-4.
11. Roje Z, Roje Z, Matic D, Librenjak D, Dokuzovic S, Varvodic J. Necrotizing fasciitis: literature review of contemporary strategies for diagnosing and management with three case reports: torso, abdominal wall, upper and lower limbs. *World J Emerg Surg*. 2011; 6(1):46.
  12. Mehl AA, Nogueira Filho DC, Mantovani LM, Grippa MM, Berger R, Krauss D, et al. Manejo da gangrena de Fournier: experiência de um hospital universitário de Curitiba. *Rev Col Bras Cir*. 2010; 37(6):435-41.
  13. Paty R, Smith AD. Gangrene and Fournier's gangrene. *Urol Clin N Am*. 1992; 19(1): 149-160.
  14. Steinman E, Utiyama EM, Maximiniano LF, Bevilacqua RG, Birolini D. Síndrome de Fournier: avaliação e tratamento inicial. *Rev Assoc Med Bras*. 1992; 38(4):209-213.
  15. Laor E, Palmer LS, Tolia BM, Reid RE, Winter HI. Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. *J Urol*. 1995; 154(1):89-92.
  16. Capelhuchnik P, Chia-Bin F, Klug FA. Enfermedad de Fournier. Factores que influyen en la mortalidad. *Coloproctology*. 1994; 10:180-185.
  17. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg*. 2000; 87(6):718-28.
  18. Huber P Jr, Kissack AS, Simonton CT. Necrotizing soft-tissue infection from rectal abscess. *Dis Colon Rectum*. 1983;26(8):507- 11.
  19. Eltorai IM, Hart GB, Strauss MB, Montroy R, Juler GL. The role of hyperbaric oxygen in the management of Fournier's gangrene. *Int Surg*. 1986; 71(1):53-8.
  20. Horta R, Cerqueira M, Marques M, Ferreira P, Reis J, Amarante J. Gangrena de Fournier: de urgencia urológica hasta el departamento de cirugía plástica. *Actas Urol Esp*. 2009; 33(8):925-29.
  21. Norton KS, Johnson LW, Perry T, Perry KH, Sehon JK, Zibari GB. Management of Fournier's Gangrene: an eleven year retrospective analysis of early recognition, diagnosis and treatment. 2002; 68(8):709-13.
  22. Atakan IH, Kaplan M, Kaya E, Aktoz T, Inci O. A life-threatening infection: Fournier's gangrene. *Int Urol Nephrol*. 2002;34(3):387- 92.
  23. Villanueva-Sáenz E, Martínez Hernández-Magro P, Valdés Ovalle M, Montes Vega J, Alvarez-Tostado FJ. Experience in management of Fournier's gangrene. *Tech Coloproctol*. 2002; 6(1):5-13.
  24. Frezza EE, Atlas I. Minimal debridement in the treatment of Fournier's gangrene. *Am Surg*. 1999; 65(11):1031-4.
  25. Uhl E, Sirsjö A, Haapaniemi T, Nilsson G, Nylander G. Hyperbaric oxygen improves wound healing in normal and ischemic skin tissue. *Plast Reconstr Surg*. 1994; 93(4):835-41.
  26. Wang C, Lau J. Hyperbaric oxygen therapy in treatment of hypoxic wounds [Internet]. Boston: CMS; 2001 [cited 2020 Dez 5]. Available from: <https://www.cms.gov>.

Stella Falcadi Vendramine<sup>1</sup>, Rina Neubarth Giorgi<sup>1</sup>, Roberta de Almeida Pernambuco<sup>1</sup>

## Efeitos adversos cutâneos do tocilizumab no tratamento da artrite reumatóide

*Cutaneous adverse effects of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis*

### Artigo Original

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

### RESUMO

O uso dos imunobiológicos revolucionou o tratamento da artrite reumatóide. Atualmente as principais classes de medicação usadas são: Inibidores da interleucina 6 (Tocilizumab). Inibidores do fator de necrose tumoral (Etanercept, Infliximabe, Adalimumabe, Golimumabe e Certolizumabe), inibidor do CD20 (Rituximabe). Os efeitos colaterais de tais medicações podem ser importantes ou brandos. Neste trabalho serão abordados os efeitos colaterais cutâneos apresentados com o uso do tocilizumab, inclusive a necessidade de suspensão da medicação.

**Descritores:** Artrite reumatóide; Inibidores da interleucina 6; Necrose tumoral; Efeitos colaterais

### ABSTRACT

The development of immunobiological therapy has been changing the course of rheumatoid arthritis. The most used immunological therapies are: interleukin 6 inhibitors (Tocilizumab), TNF-alfa inhibitors (Etanercept, Infliximabe, Adalimumabe, Glimumabe e Certolizumabe), CD20 inhibitors (Rituximabe). The collateral effects of these drugs can be mild to important and in this article we will revise the dermatologic effects resulting from the use of Tocilizumab, analysing the need of the drug suspension.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis; Interleukin-6 inhibitors; Tumor necrosis; Side effects

Data de submissão: 09/01/2020

Data de aceite: 16/11/2020

### Correspondência:

Stella Falcadi Vendramine

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: stellavendra@gmail.com

### Trabalho realizado:

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



## INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica, de acometimento sistêmico, de etiologia desconhecida, a qual se apresenta, principalmente, nas articulações sinoviais. De comportamento simétrico, na maioria das vezes, evolui das articulações distais para as mais proximais. Se não tratada pode levar à destruição das articulações devido à erosão da cartilagem e do osso, causando deformidades articulares. Resulta em incapacidade locomotora significativa naqueles que não respondem totalmente ao tratamento<sup>1</sup>.

Desde o momento em que os agentes biológicos passaram a ser utilizados na terapêutica da artrite reumatóide, o seu sucesso, tem alterado drasticamente a abordagem para o tratamento da doença. Alguns exemplos das classes: Inibição da IL-6 (Tocilizumab). Inibição do fator de necrose tumoral (TNF) - alfa (etanercept, infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe), inibidor do CD20 (Rituximabe), interrupção de células-T, interleucina (IL) -1<sup>2</sup>.

## OBJETIVOS

Verificar a segurança do uso do Tocilizumab no tratamento da artrite reumatóide e os efeitos adversos cutâneos do medicamento no Hospital do Servidor Público Estadual - Francisco Morato de Oliveira, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, nos últimos cinco anos.

## MÉTODOS

Foram analisados os prontuários dos últimos 5 anos de 20 pacientes portadores de artrite reumatóide em uso de Tocilizumab, atendidos no ambulatório.

## RESULTADOS

O Tocilizumab foi usado em 20 pacientes e 5 deles desenvolveram lesões dermatológicas, e em 4, o medicamento precisou ser suspenso. As lesões relacionadas ao seu uso foram: herpes zoster de repetição, eczema subagudo e 2 casos de psoríase.

## DISCUSSÃO

O desenvolvimento dos medicamentos imunobiológicos vêm mudando o curso clínico da artrite reumatoide. Apesar de a etiologia não ser ainda completamente definida, o desenvolvimento das medicações com moléculas alvo específicas está fazendo com que cada vez mais tenhamos pacientes em remissão<sup>2</sup>.

Desde o momento em que os agentes biológicos passaram a ser utilizados na terapêutica da AR, o sucesso desses, tem alterado drasticamente o curso da doença, afetando a qualidade de vida dos doentes e o impacto socioeconômico que as grandes deformidades acarretam à população.

Os agentes biológicos ficam restritos para a forma moderada e grave da doença, tendo como mecanismo a imunossupressão. A escolha da medicação deverá ser individualizada, de acordo com as características do paciente, segurança, comodidade posológica, tratamentos prévios e concomitantes<sup>3</sup>.

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao receptor de IL-6, inibindo o efeito biológico da IL-6. Pode ser usado em monoterapia, associado ao metotrexato (MTX) ou outras drogas modificadoras do curso da doença (DMCD). É prescrito na dose de 8 mg/kg por via IV, a cada 4 semanas.

O tratamento de pacientes com AR, sobretudo com resposta inadequada ao MTX, utilizando tocilizumabe associado ao MTX, ou a drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) sintéticas, ou como monoterapia, produz benefício na resposta clínica, funcional, radiológica e de remissão. O tocilizumabe também é eficaz nos pacientes não responsivos aos anti-TNF<sup>4</sup>.

Entre seus efeitos colaterais encontram-se: neutropenia, plaquetopenia e elevação de transaminases como eventos adversos dose-dependentes. Pode ainda ocorrer elevação de colesterol total, bem como aumento da ocorrência de infecções reações no momento da infusão ou no local da injeção, infecções virais (herpes, varicela), bacterianas e fúngicas. Como lesões cutâneas de psoríase e alterações do tipo psoriática, dermatite eczematosa entre outras<sup>5-7</sup>.

A decisão do uso e da manutenção dessa classe de medicação deve ser uma conduta individualizada e de acordo com a resposta do paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Litt JZ, Shear N. Immunobiological. In: Litt JZ, Shear N. Litt's drug eruption reference manual including drug interactions. 21<sup>a</sup> ed. Cleveland, Ohio (USA): CRC Press; 2015.
2. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro GR, Laurindo IM, et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev Bras Reumatol*. 2014; 55(3):281-309.
3. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 21(4):663-75.
4. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful

## CONCLUSÃO

O número total de lesões cutâneas foi de 5 e o uso do tocilizumab precisou ser suspenso em 4 casos, mostrando um uso seguro desta classe de medicação em relação a reações adversas cutâneas.

effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295(19):2275-85.

5 . Kirkham B. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: an overview of adverse effects [Internet]. 2018 [citado 2020 Nov18]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-an-overview-of-adverse-effects>.

6. Yun H, Xie F, Beyl RN, Chen L, Lewis JD, Saag KG, Curtis JR. Risk of hypersensitivity to biologic agents among medicare patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2017; 69(10):1526-34.

7. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(5):700-706.



Renata Moreira Marques Passos<sup>1</sup>,  
Roberta Pernambuco<sup>1</sup>

## Efeitos adversos cutâneos relacionados ao etanercept no tratamento da artrite reumatóide

*Skin adverse effects related to Etanercept in the treatment of  
rheumatoid arthritis*

### Artigo Original

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

### RESUMO

O desenvolvimento da terapia imunobiológica vem mudando o curso da artrite reumatóide. O tratamento da artrite reumatóide com imunobiológicos é bem estabelecido em revistas científicas, bem como a incidência de seus efeitos adversos. Neste artigo, serão apresentados os efeitos adversos cutâneos secundários ao uso do imunobiológico etanercept nos pacientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, nos últimos 4 anos. Dos 34 pacientes que utilizaram o medicamento entre 2015 e 2018, 16 tiveram lesões dermatológicas dos quais 5 atribuídos ao medicamento, que foi suspenso.

**Descritores:** Artrite reumatoide; Artrite reumatoide/terapia; Etanercept

### ABSTRACT

The development of immunobiological therapy has been changing the course of rheumatoid arthritis. The treatment of rheumatoid arthritis with immunobiologicals is well established in scientific journals, as well as the incidence of its adverse effects. In this article, we will discuss the adverse skin effects secondary to the use of the biological etanercept in the patients of the clinic of Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brazil in the last 4 years. Of 34 patients who used the drug between 2015 and 2018, 16 had dermatological lesions, 5 of which were attributed to the drug, which was suspended.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis; Rheumatoid arthritis/therapy; Etanercept

Data de submissão: 09/01/2020

Data de aceite: 10/11/2020

### Correspondência:

Renata Moreira Marques Passos

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: renatamarques92@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

O desenvolvimento dos medicamentos imunobiológicos tem mudado o curso da doença da artrite reumatoide (AR). Apesar da etiologia não estar completamente definida, o desenvolvimento de medicações com moléculas alvo específicas tem propiciado o fenômeno de cada vez se observar pacientes em remissão<sup>1</sup>.

O tratamento da artrite reumatóide (AR) é voltado para o controle da sinovite e para a prevenção de lesões articulares. Em pacientes cuja condição é resistente a um curso inicial de tratamento com um medicamento anti-reumático não- biológico (também denominado convencional ou tradicional) (DMARD), como por exemplo, o metotrexato, são necessários ajustes oportunos no regime de tratamento para alcançar o controle eficaz da doença, e evitar danos às articulações. Estes ajustes incluem considerar o uso de imunobiológicos<sup>2-3</sup>.

O etanercept é um fármaco amplamente utilizado no tratamento da artrite reumatoide. Consiste em uma proteína solúvel de fusão do receptor p75 TNF com dois receptores p75 TNF ligados à porção Fc da imunoglobulina G (IgG). Assim, o medicamento é bivalente, já que uma molécula de etanercept se liga a duas moléculas de TNF. Este fármaco é usado no tratamento de várias formas de artrite inflamatória e outras condições, incluindo artrite idiopática juvenil, artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante<sup>4</sup>.

A eficácia do tratamento da AR com o uso de imunobiológicos, está bem estabelecida na literatura, bem como a incidência de seus efeitos adversos. Neste trabalho, serão relatados os efeitos adversos cutâneos secundários ao uso do imunobiológicos etanercept nos pacientes do ambulatório de artrite reumatoide do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, nos últimos 4 anos.

## OBJETIVOS

Explicar como o uso dos imunobiológicos, em particular o etanercept, no tratamento da artrite reumatoide, podem gerar, como consequências, lesões cutâneas diversas, que dependendo da gravidade e da associação com o fármaco podem requerer a sua suspensão.

## MÉTODOS

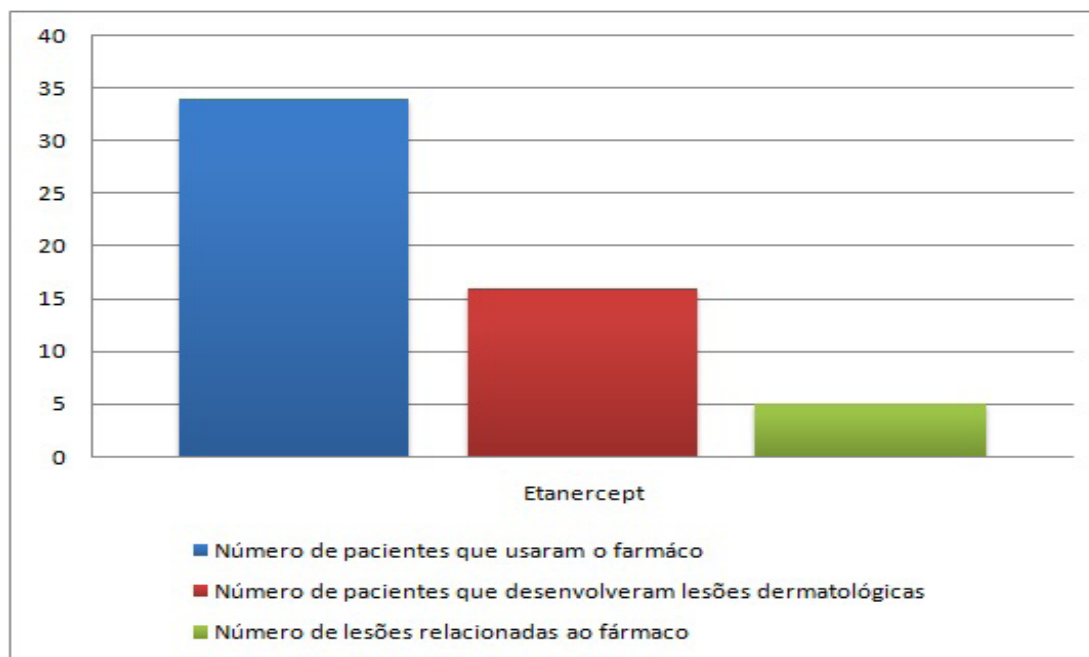
Foram analisados prontuários de 233 pacientes portadores de artrite reumatoide em uso de imunobiológicos entre os anos de 2015 a 2018. Os dados foram registrados conforme a presença ou ausência de lesões cutâneas concomitantes ao uso da medicação. As lesões que resultaram na suspensão do medicamento foram consideradas como diretamente ligadas ao uso do biológico.

## RESULTADOS

Foram analisados prontuários de 233 pacientes, portadores de AR, todos em uso de imunobiológicos (Adalimumabe, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab e Abatacept), entre os anos de 2015 a 2018.

Em relação ao uso do etanercept, 34 pacientes o utilizaram e, destes, 16 apresentaram alguma reação dermatológica. Em 5 dos casos, as lesões foram relacionadas ao seu uso e o fármaco foi suspenso. As lesões encontradas foram: herpes zoster, otite (lesão em pavilhão auricular), psoríase paradoxal, herpes zoster recorrente e dermatite inespecífica não detalhada em prontuário. (Figura 1)

O resultado encontra-se na figura 1 que mostra as lesões relacionadas ao uso de imunobiológicos.



**Figura 1:** Número de lesões relacionadas ao uso do imunobiológico etanercept

## DISCUSSÃO

Desde o momento em que os agentes biológicos passaram a ser utilizados na terapêutica da AR, o sucesso, tem alterado drasticamente o curso da doença, afetando a qualidade de vida dos doentes e o impacto socioeconômico que aqueles com grandes deformidades acarretam à população<sup>5</sup>.

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

Os agentes biológicos ficam restritos para a forma moderada e grave da doença, tendo como mecanismo a imunossupressão. A escolha do medicamento deverá ser individualizada, de acordo com as características do paciente, segurança, comodidade posológica, tratamentos prévios e concomitantes<sup>6-7</sup>.

Entre os efeitos adversos bem conhecidos dos imunobiológicos em geral, estão algumas le-

sões de pele, sendo as mais descritas em literatura: reações infusionais no local de infusão, infecções virais (herpes, varicela), bacterianas ou fúngicas, psoríase paradoxal e reações psoríase-formes, dermatites eczematosas, neoplasias malignas da pele, hipersensibilidade, entre outras<sup>8</sup>.

O etanercept é um dos fármacos utilizados no tratamento da artrite reumatoide, com taxas de sucesso elevadas. Ele consiste em uma proteína derivada do DNA recombinante composta por receptor do fator de necrose tumoral (TNFR) ligado à porção Fc da IgG1 humana. O Etanercept liga o fator de necrose tumoral (TNF) e bloqueia sua interação com os receptores da superfície celular<sup>9</sup>. Desta forma, desempenha um papel importante nos processos inflamatórios e na patologia articular resultante da artrite reumatóide (AR), artrite idiopática juvenil de curso poliarticular (AIJ), espondilite anquilosante (EA) e psoríase em placas<sup>4</sup>.

Há uma ampla variedade de lesões dermatológicas descritas na literatura associadas ao uso de imunobiológicos, em particular relacionadas aos inibidores de TNF alfa, como o eta-

nercept. A frequência de eventos adversos cutâneos (CAE) foi avaliada em um estudo envolvendo 5437 pacientes com doenças reumatológicas crônicas que tiveram exposição a inibidores de TNF (Infliximabe, Etanercept e Adalimumabe em 46, 30 e 23 por cento, respectivamente). Um total de 920 lesões dermatológicas foram identificadas. As mais comuns foram infecções, reações à infusão, doenças autoimunes da pele e malignidade (IR 28, 15, 5 e 3 por 1.000 pacientes-ano, respectivamente). Ocorreram 89 manifestações cutâneas graves e a interrupção do medicamento foi comum (32% de todos os pacientes e 53% dos pacientes com qualquer efeito colateral cutâneo)<sup>10</sup>.

Além disso, há uma importante associação na literatura entre uso da terapia anti-TNF alfa e aparecimento de lesões cutâneas psoriáticas, de maneira paradoxal. A patogênese pode envolver produção sem oposição de interferon-alfa pelas células dendríticas plasmocitóides da pele como resultado de alterações na regulação das citocinas. Uma revisão feita em 2010 identificou 207 casos nos quais lesões cutâneas psoriáticas se desenvolveram em pacientes tratados com uma variedade de agentes anti-TNF-alfa por uma de várias indicações, incluindo AR, espondiloartrite, doença inflamatória intestinal e artrite psoriática. A psoríase pustular era comum, embora todas as formas tenham sido relatadas. A resolução parcial ou completa ocorreu frequentemente com o tratamento da psoríase na maioria dos pacientes, com 66% dos casos permanecendo com um agente anti-TNF-alfa<sup>10</sup>.

Em relação ao herpes zoster, a maioria dos estudos mostra risco aumentado em pacientes com doenças autoimunes subjacentes (por exemplo, artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal), particularmente naqueles que recebem terapias imuno-supressoras, incluindo glicocorticoides e medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs)<sup>11</sup>.

Os estudos mostraram dados conflitantes sobre a relação do herpes zoster e inibidores de TNF alfa, em relação a terapias não biológicas para as doenças autoimunes. O maior trabalho para resolver esse problema foi um estudo de coorte multicêntrico realizado nos Estados Unidos que comparou a incidência de herpes zoster em 33.324 pacientes em uso de inibidor de TNF-alfa e 25.742 pacientes em uso de DMARDs não biológicos (por exemplo, metotrexato, leflunomida). As doenças tratadas incluíram artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, psoríase, artrite psoriática e espondilite anquilosante. O estudo concluiu que pacientes em uso de inibidores do TNF alfa não apresentaram maior risco de herpes zoster do que pacientes em uso de DMARDs não biológicos, porém em relação a população sem imunossupressão, a incidência de herpes zoster foi significativamente maior. Dentre os imunobiológicos, foram estudados o Infliximab, Etanercept e adalimumabe, sem diferença no risco de herpes zoster entre eles<sup>11</sup>.

Por outro lado, em um estudo de coorte prospectivo que incluiu 5040 pacientes com AR na Europa, após ajuste para idade, gravidade da doença e uso de prednisona, Infliximabe ou Adalimumabe, observou-se um risco moderadamente maior de herpes zoster (taxa de risco [HR] 1,82, IC 95% 1,05-3,15) em comparação com DMARDs não biológicos. Houve uma tendência de aumento do risco com o etanercept, embora não tenha alcançado significância estatística. Um segundo estudo do *British Biologic Registry* identificou risco significativamente aumentado para os três inibidores de TNF-alfa avaliados (Etanercept, Infliximabe e Adalimumab). Não ficou claro o porquê da divergência entre os estudos feitos na Europa e nos Estados Unidos, mas uma suposta explicação seria o uso da prednisona associada aos fármacos nos estudos feitos na Europa. Isto levaria a maior imunossupressão



e maior propensão ao desenvolvimento de infecções oportunistas, como o herpes zoster<sup>11</sup>. Assim sendo, há evidente conformidade entre as lesões descritas na literatura e aquelas encontradas neste trabalho. As lesões prevalentes em ambos incluíram herpes zoster, que apesar da divergência descrita na literatura, mostrou-se mais frequente nos pacientes imunosuprimidos em uso de imunobiológicos. Outra lesão característica descrita neste trabalho e presente na revisão da literatura foi a psoríase paradoxal, que se mostrou uma importante causa de suspensão dos imunobiológicos quando associada a lesões

cutâneas. Além disso, foram descritas reações cutâneas inespecíficas, como infecções e reações locais durante a infusão do fármaco.

## CONCLUSÃO

O número total de lesões cutâneas em pacientes em uso do Etanercept foi de 16, em 34 (5 o fármaco foi suspenso e a lesão foi considerada como decorrente de seu uso. Diante disso, propõe-se a necessidade da prescrição cautelosa de imunobiológicos, de acordo com sua real indicação, bem como da necessidade de seguimento cuidadoso desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Litt JZ. Immunobiological. In: Litt JZ, Shear N. Drug eruption reference manual including drug interactions. 15 ed. Cleveland, Ohio, USA; 2009.
2. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro GR, Laurindo IM, et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev Bras Reumatol*. 2015; 55(3):281-309.
3. Cohen S, Cannella A. Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial conventional nonbiologic DMARD therapy. *J Rheumatol*. 2019; 5(8):325-31.
4. Burmester GR. Overview of biologic agents and kinase inhibitors in the rheumatic diseases [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: <[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-biologic-agents-and-kinase-inhibitors-in-the-rheumatic-diseases?topicRef=513&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-biologic-agents-and-kinase-inhibitors-in-the-rheumatic-diseases?topicRef=513&source=see_link)>.
5. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007; 21(4):663-75.
6. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295(19):2275-85.
7. Stone JH. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: an overview of adverse effects [Internet]. 2018 [cited 2020 Nov 28]. Available from: <<https://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-an-overview-of-adverse-effects>>.
8. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(5):700-6.
9. Yun H, Xie F, Beyl RN, Chen L, Lewis JD, Saag KG, Curtis JR. Risk of Hypersensitivity to Biologic Agents Among Medicare Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2017; 69(10):1526-34.
10. Kirkham B. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: an overview of adverse effects [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: <<https://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-an-overview-of-adverse-effects>>.
11. Winthrop KL. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: bacterial, viral, and fungal infections [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: <<https://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-bacterial-viral-and-fungal-infections#H11650707>>.

Renata Leme Ferraz<sup>1</sup>, Rosa Maria Barbosa<sup>1</sup>, Durval Alex Gomes e Costa<sup>1</sup>

## Análise do perfil lipídico-glicêmico e peso de pacientes em tratamento antirretroviral no serviço de infectologia do HSPE após mudança para dolutegravir

*Analysis of the lipid-glycemic profile and weight of patients undergoing antiretroviral treatment at the HSPE infectology service after switching to dolutegravir*

### Artigo Original

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

### RESUMO

**Objetivo:** Análise univariada de dados de níveis séricos de glicemia, HDL, LDL, triglicérides e creatinina e comparar a evolução de peso de pacientes que fizeram o switch para Dolutegravir. **Métodos:** A população estudada é atendida pelo Serviço de Infectologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, os dados foram coletados retrospectivamente através de análise de prontuário eletrônico. **Resultados:** Nota-se tendência de melhora dos níveis glicêmicos e lipídicos, com aumento da creatinina sérica e ganho de peso.

**Descritores:** Dolutegravir; Infecção pelo HIV; Antirretrovirais

### ABSTRACT

**Objective:** Univariate analysis of data on serum levels of blood glucose, HDL, LDL, triglycerides and creatinine and compares the evolution of the weight gain of HIV patients who switched to Dolutegravir. **Methods:** The studied population is served by the Infectious Diseases Service of Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brazil, the data were collected retrospectively through the analysis of the electronic medical record. **Results:** There is a tendency of improvement in glycemic and lipid levels, with an increase in serum creatine and weight gain.

**Keywords:** Dolutegravir; HIV Infection; Antiretrovirals

Data de submissão: 18/02/2020

Data de aceite: 04/10/2020

#### Correspondência:

Renata Leme Ferraz

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

#### Trabalho realizado:

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

## INTRODUÇÃO

### Epidemiologia da infecção pelo HIV

O Boletim Epidemiológico Especial da Secretaria de Vigilância em saúde, do Ministério da Saúde, publicado em dezembro de 2019 aponta que entre 2007 e junho de 2019 foram notificados 300.496 casos de HIV/AIDS no Brasil. A maior frequência de detecção é entre pessoas com 20 a 34 anos, o que corresponde a 52,7% dos casos notificados<sup>1</sup>.

Na cidade de São Paulo, segundo o Boletim Epidemiológico HIV/AIDS de 2019 da Secretaria de Saúde de São Paulo, em 2018 foram notificados 3.145 casos de infecção pelo HIV no município, ou seja, uma taxa de detecção de 26,8 casos a cada 100.000 habitantes. A relação foi de 5 cinco homens para uma mulher. A infecção é prevalente entre homens homossexuais<sup>2</sup>.

### A conduta na infecção pelo HIV na atualidade

Atualmente, o tratamento da infecção pelo HIV tem o objetivo de promover máxima supressão viral e reverter o declínio imunológico. Assim é possível reduzir as causas de morbidade e mortalidade associadas ou não à síndrome da imunodeficiência humana adquirida, além de prevenir a transmissão do HIV (vírus da imunodeficiência humana) e progressão da epidemia<sup>3</sup>.

Desde o início da epidemia de HIV até o presente momento assistiu-se a uma transformação científica que implicou na cronificação da infecção e aumento da expectativa de vida da PVHIV (pessoa vivendo com HIV/AIDS). Esses pacientes apresentam-se por vezes idosos, com múltiplas comorbidades e em uso de polifarmácia.

Nesse contexto, o cuidado paliativo e tratamento de doenças oportunistas fica em segundo plano, sendo a atenção primária e o manejo de comorbidades a principal ferramenta para otimização da qualidade de vida da PVHIV<sup>3</sup>.

Com a evolução das medicações antirretrovirais, o controle da viremia e manutenção do *status* imunológico tornaram-se efetivos. Assim as manifestações de doenças definidoras de AIDS e depleção imunológica deixam de ser o principal desfecho a ser avaliado para nortear a conduta médica e escolha terapêutica. Os efeitos colaterais dos antirretrovirais, sua tolerabilidade, potencial de interação medicamentosa e facilidade de tomada tornam-se cada vez mais parâmetros determi-

nantes para estruturar e lapidar a escolha da terapia antirretroviral (TARV) mais adequada para cada paciente<sup>4</sup>.

A disponibilidade de antirretrovirais eficazes e a mudança na história natural da infecção pelo HIV promovida por essas drogas implicam na transformação do perfil da PVHIV e tem início a discussão quanto à lapidação da TARV para melhor cuidado com a infecção e associação de medicações de controle de comorbidades ganha espaço<sup>5</sup>.

É bem estabelecido que o momento ideal de início da terapia antirretroviral é o mais precocemente possível e independente da contagem de CD4. O objetivo é oferecer terapia eficaz, com boa tolerabilidade, pouca interação medicamentosa e o mínimo de efeitos sobre comorbidades<sup>5</sup>.

### A introdução do dolutegravir no esquema antirretroviral básico nacional

No Brasil os inibidores de integrase disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde são dolutegravir e raltegravir. Em 29 de setembro de 2016 o Ministério da Saúde publicou uma nota apresentando a inserção do dolutegravir no esquema básico, a partir de 2017, em conjunto com lamivudina e tenofovir<sup>3</sup>.

Em 11 de abril de 2018, o Ministério da Saúde publicou a Nota Informativa Nº 03/2018 orientando a troca de inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos e inibidores de protease para dolutegravir. A orientação contemplava pacientes maiores de 12 anos, com carga viral indetectável por mais de seis meses<sup>6</sup>.

A proposta de inserir o dolutegravir no esquema básico reflete a tendência de ofertar uma terapia potente e com os mínimos efeitos colaterais.

A potência do dolutegravir foi avaliada em diversos estudos. SAILING comparou essa droga em dose única diária ao raltegravir em duas doses diárias para avaliar a resposta terapêutica em pacientes com carga viral maior ou igual a 400 cp/ml no período de 48 semanas. Encontrou 71% dos pacientes que usaram dolutegravir com carga viral abaixo de 50 cp/ml ao final do estudo, em contraste com 64% dos pacientes que utilizaram raltegravir. Outro estudo comparou as alterações lipídicas em pacientes em uso de dolutegravir,

efavirenz e darunavir/ritonavir associados a dois inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos, demonstrando neutralidade na indução de alterações lipídicas pelo dolutegravir e afirma o perfil de segurança do dolutegravir para pacientes dislipidêmicos. Quanto à potência, este estudo demonstra não inferioridade comparativa entre dolutegravir e Efavirenz<sup>7</sup>. Recentemente, estudo de metanálise com 36 estudos de segurança e eficácia do dolutegravir, para composição do esquema de início de tratamento da infecção pelo HIV, encontrou segurança similar aos inibidores de protease. A eficácia foi superior na indetecção de carga viral em 48 semanas de tratamento, incluindo pacientes com carga viral superior a 100.000 cópias<sup>7</sup>.

Apesar da excelente potência e tolerabilidade, desde 2016 ocorrem relatos de ganho de peso em pacientes submetidos a *switch* para dolutegravir. Um estudo avaliou retrospectivamente 495 pacientes e encontrou um ganho médio de 2,9Kg após 18 meses de troca para esquema que incluísse inibidor de integrase<sup>8</sup>.

### Atenção voltada às comorbidades do paciente HIV

No Brasil, a atenção à saúde de pacientes infectados pelo HIV é norteada pelos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT). Conforme o protocolo, o manejo desses pacientes pressupõe cuidado contínuo. A atenção deve ser focada na vinculação ao serviço de saúde que, por sua vez, deve fomentar a adesão à TARV, oferecer exames gerais periódicos, avaliação e manutenção de supressão da carga viral. Essa é a base da atenção integrada que é estruturada com o objetivo final de oferecer qualidade de vida comparável à de pessoas não infectadas pelo HIV<sup>9</sup>.

A avaliação e manejo de comorbidades devem ocorrer de forma concomitante à atenção e manejo da infecção pelo HIV e incluir rastreio laboratorial e orientação dietética. Os exames laboratoriais iniciais e de seguimento incluem glicemia de jejum, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, bioquímica hepática e renal e sorologias para sífilis e hepatites virais<sup>9</sup>.

Na atenção continuada do paciente assintomático e sem alterações laboratoriais, o protocolo brasileiro preconiza que estes exames sejam solicitados anualmente.

Para paciente que apresente alterações laboratoriais, ou em uso de drogas nefro ou hepatotóxicas, a frequência deve ser maior.

### Glicemia

Ao paciente que apresentar glicemia de jejum maior que 125mg/dl, o PCDT orienta a realização de teste oral de tolerância à glicose e ao paciente com alterações de colesterol, está indicada a realização semestral de dosagem lipídica.

### Risco cardiovascular

Ainda conforme o PCDT, o risco cardiovascular deve ser calculado no início do acompanhamento e a cada mudança de esquema terapêutico. É orientado o uso do escore de Framingham e conforme a classificação é proposto um prazo para a reavaliação do paciente<sup>10</sup>.

Pacientes classificados como de baixo risco cardiovascular (RCV) e que não estejam em uso de inibidores de protease devem ser reavaliados a cada dois anos.

Se RCV foi moderado, reavaliar a cada seis a 12 meses e, em casos de alto risco reavaliar após um mês e posteriormente fazer reavaliações trimestrais.

O escore de Framingham é um algoritmo que utiliza gênero, idade, pressão arterial e uso de anti-hipertensivos, tabagismo, diabetes melito, colesterol total e HDL para estimar o risco de um indivíduo apresentar doença cardiovascular nos próximos 5 a 10 anos<sup>11</sup>.

Conforme o algoritmo, o risco é considerado baixo se menor que 10%, moderado entre 10 e 20% e alto risco para pontuações acima de 20%<sup>11</sup>.

A Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose orienta que o score de Framingham seja recalculado um mês após o início da TARV e em seguida semestralmente e sempre que houver modificação no esquema antirretroviral. A infecção pelo HIV, mesmo que controlada, caracteriza-se como condição clínica de risco aumentado para arteriosclerose uma vez que proporciona um estado inflamatório crônico soma-se a alterações metabólicas induzidas pela TARV<sup>12</sup>.

Todos os pacientes, independente do risco cardiovascular, devem ser orientados a aderir a hábitos saudáveis na alimentação, prática de exercícios físicos, cessação de tabagismo e alcoolismo. O PCDT orienta que estas questões sejam abordadas já na primeira consulta com o infectologista.



## Metas lipídicas

A Diretriz Brasileira de Dislipidemias correlaciona a meta do nível lipídico com o risco cardiovascular do paciente. Desta forma é proposto: A) meta de LDL menor que 130mg/dL para pacientes de baixo risco cardiovascular, são os que pontuam até 10% no escore de Framingham. B) LDL abaixo de 100 para pacientes com risco cardiovascular intermediário. Abrangem os que pontuaram entre 10 e 20% no escore de Framingham e C) abaixo de 70mg/dL para pacientes de alto risco, classificados por pontuações acima de 20% no escore de risco cardiovascular<sup>12</sup>.

O HDL é desejável acima de 40 mg/dL e triglicérides abaixo de 150 mg/dL.

Quanto à classificação da dislipidemia a Diretriz atual propõe a seguinte classificação:

a) hipercolesterolemia isolada, caracterizada por LDL > 160 mg/dL

b) Hipertrigliceridemia isolada: triglicérides ≥ 150 mg/dL

c) Hiperlipidemia mista: aumento do LDL e dos triglicérides

d) HDL baixo: redução do HDL com diferenciação por gênero (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL).

Há ainda a classificação da dislipidemia conforme sua etiologia. Pode ser primária, quando fortemente associada à componente genético ou secundário, associada a estilo de vida ou comorbidades. Entre estas estão a insuficiência renal crônica com síndrome nefrótica, diabetes mellitus, tabagismo, sedentarismo, obesidade, alcoolismo e ingestão excessiva de gorduras trans. Além disso, a Diretriz cita o uso de inibidores de protease como um dos potencializadores da dislipidemia secundária<sup>13</sup>.

É bem estabelecida que a ocorrência de infecção pelo HIV caracteriza-se por induzir cronicamente a resposta inflamatória aumentando o risco cardiovascular. Paralelamente, também é bem estabelecido o potencial que alguns antirretrovirais apresentam na manifestação da dislipidemia e síndrome metabólica<sup>14</sup>.

## Avaliação da creatinina

É sabido, desde os estudos para aprovação do dolutegravir, que a droga pode induzir a um aumento do nível sérico de creatinina. Isto ocorre

por inibição da *organic cation transporter 2 (OCT2)*, responsável pela secreção ativa de creatinina nos túbulos proximais renais. Apesar do aumento do nível sérico de creatinina induzido pela inibição da enzima, em estudo que avaliou a excreção de iohexol, uma droga livremente filtrada a nível glomerular, que não sofre reabsorção tubular, Koteff et al. encontraram um aumento de 10 a 14% na creatinina plasmática sem reflexo na função renal para 38 voluntários em uso de dolutegravir. A avaliação da filtração glomerular pela dosagem da cistatina C permite a identificação de lesão renal em vigência de dolutegravir<sup>15</sup>.

## OBJETIVO

Analisar alterações metabólicas em pacientes com HIV atendidos pelo Serviço de Infectologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, que tenham sido submetidos a *switch* que inclua dolutegravir entre janeiro de 2017 e março de 2019.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Os dados foram obtidos através de revisão de prontuário eletrônico do HSPE. Foram avaliadas dosagens de creatinina sérica, glicemia, peso corporal e lipídeos de pacientes que estiveram em uso de dolutegravir associado a qualquer outro antirretroviral pelo período de pelo menos seis meses e que estivessem anteriormente em uso de qualquer outro esquema de terapia combinada que não incluísse dolutegravir ou outro inibidor de integrase.

A identificação dos prontuários foi feita através da análise de dados de retirada de medicação antirretroviral na farmácia do setor ambulatorial do Serviço de Infectologia do HSPE.

Os dados coletados foram computados em planilha eletrônica. A análise univariada foi calculada para cada dado bioquímico.

### Critérios de inclusão

Através dos dados da Farmácia do ambulatório de Infectologia foram identificados 135 registros de troca de TARV no período de abril de 2017 a março de 2019, foi incluído dolutegravir no esquema.

Os 128 prontuários incluídos no estudo apresentavam dados de pacientes submetidos a *switch* para um esquema que incluísse dolutegravir entre janeiro de 2017 e 30 de março de 2019.

### **Critérios de não inclusão**

Não foram incluídos na análise os pacientes que trocaram raltegravir por dolutegravir, que iniciaram o tratamento com esquema que já incluísse o dolutegravir e pacientes que tenham trocado o esquema antirretroviral para qualquer outro que não incluísse o dolutegravir. Também não foram incluídos prontuários que não apresentavam dados bioquímicos em seu acompanhamento, perda de seguimento, falhas de tratamento, em uso de esquema de resgate, ou óbito.

### **Análise de dados**

#### **Dados demográficos**

Dos 128 prontuários analisados, a média de idade foi de 54,51 anos, e 64% eram pacientes do gênero masculino. Em relação à faixa etária, 86% dos indivíduos tinham 50 anos ou mais.

#### **Esquemas terapêuticos**

As combinações pré-troca prevalentes eram tenofovir, lamivudina e efavirenz, utilizada por 43% dos pacientes e tenofovir, lamivudina e atazanavir/ritonavir em uso por 28% dos pacientes. O esquema prevalente após troca foi tenofovir, lamivudina e dolutegravir, utilizado por 84,4% dos pacientes<sup>16</sup>.

#### **Glicemia**

Os pacientes foram categorizados conforme nível de glicemia de jejum: A) desejável; abaixo de 100mg/dL, B) intolerância a glicose; entre 100 e 125mg/dL e C) diabético; o paciente que apresente dosagem sérica acima de 126mg/dL.

A hemoglobina glicada (Hbgl) foi considerada desejável abaixo de 5,7%. Cento e quinze pacientes apresentavam registro glicêmico antes e depois da troca. A média da dosagem de glicemia de jejum pré-troca foi de 103 MG/dL e a mediana de 99 mg/dL. Dez (8,7%) pacientes apresentavam glicemia de jejum abaixo de 100 mg/dL.

A intolerância a glicose foi identificada em 37,4% (43) dos pacientes e 53,9% (62) tinham dosagens maiores ou iguais a 126 mg/dL.

Setenta e um pacientes tinham dados de hemoglobina glicada (Hbgl) antes da troca. A média encontrada para essa população foi de

5,97% e a mediana de 5,6%. Cinquenta e seis por cento dos pacientes apresentavam Hbgl alterada (igual ou maior que 5,7%) e 44% tinham menos de 5,7%. Cento e dez pacientes tinham registro de glicemia após seis meses da troca do esquema terapêutico. A média e a mediana da glicêmica para esta população, foi 106,74 md/dL e 100 mg/dL respectivamente. Isso representa um aumento relativo quando comparados aos dados pré-troca. Contudo, identifica-se um aumento no número de pacientes dentro do limite sérico desejável e intolerantes à glicose e redução no número de pacientes com glicemia acima de 126 mg/dL. O grupo com glicemia sérica abaixo de 100mg/dL representou 13,6% (15).

Os intolerantes a glicose foram 44 (40%) e os considerados diabéticos 51 (46,4%).

Foram encontrados dados de Hbgl após troca em 78 prontuários. A média de Hbgl encontrada foi comparativamente maior na mensuração pós-troca (5,89%) e a mediana foi mantida.

Identificaram-se diminuição relativa na incidência de indivíduos com Hbgl alterada, que contabilizou agora 47% em contraste com os 56% prontuários com Hbgl maior ou igual a 5,7% nas dosagens antes da troca. Paralelamente houve um aumento no número de indivíduos dentro da faixa desejada. Após a troca, 53% dos níveis séricos de Hbgl encontrados estiveram abaixo de 5,7% (antes da troca, essa população representava 44% do todo)<sup>17</sup>.

#### **Colesterol**

Antes da troca 27% dos pacientes utilizavam alguma estatina e 25% mantiveram o uso do hipolipemiante após a troca.

#### **HDL**

Cento e vinte e oito prontuários tinham registro de dados de HDL. Antes da troca, 50% dos pacientes tinham níveis de HDL abaixo de 40 mg/dL, com média de 43,8 e mediana de 40,5. Após a troca 58% dos pacientes tinham HDL abaixo de 40mg/dL. Média de 41,2 e mediana de 39.

#### **LDL**

Cento e dezesseis prontuários apresentavam registro de LDL pré-troca. A média da dosagem sérica de LDL encontrada para esta população foi de 111 mg/dL e a mediana 106 mg/dL.

Antes da troca 16 (13,8%) pacientes tinham LDL abaixo de 70mg/dL e 30 (25,9%)

entre 70 e 99 mg/dL. Os pacientes com LDL entre 100 e 129mg/dL representavam 41 (35,3%) e níveis séricos de LDL maior ou igual a 130mg/dL foram identificados em 29 (25%) dos prontuários

Após a troca do esquema antirretroviral foram encontrados registros de LDL de 128 pacientes. A média encontrada para este grupo foi de 107,9 mg/dL e a mediana de 105 mg/dL. Houve redução incidência de LDL acima de 130mg/dL representando 28 (21,9%) dos pacientes. Houve aumento do número de pacientes categorizados na faixa de 100 a 129mg/dL, representando agora 48 (37,5%). Dentre os pacientes, 45 (35%) tinham LDL entre 70 e 99 mg/dL e apenas 7 (5%) apresentavam níveis de LDL abaixo de 70mg/dL<sup>18</sup>.

### Triglicérides

Foram encontradas dosagens de triglicérides pré e pós troca em 128 prontuários.

Para o grupo pré troca, a média da dosagem sérica foi de 197 mg/dL e a mediana de 150,5 mg/dL. Sessenta e dois pacientes (48,4%) tinham dosagem sérica de triglicerídeos abaixo de 150 mg/dL. Dezenove (14,8%) tinham triglicérides entre 150 e 199 mg/dL e 47 (36,7%) tinham níveis séricos acima de 200 mg/dL. Após a troca, a média de triglicérides caiu para 147 mg/dL e a mediana para 136,5 mg/dL. Os pacientes com níveis de triglicérides abaixo de 150 mg/dL aumentou de 48,4% para 61,7% (79). A faixa entre 150 e 199 mg/dL envolveu 20 (15,6%). Dosagens acima de 200mg/dL representaram 29 (22%).

O fibrato foi utilizado por 23% dos pacientes antes da troca, após a troca, este número caiu para 19,5%.

### Creatinina

Cento e vinte e cinco prontuários tinham dados de níveis séricos de creatinina antes e depois da troca.

A média encontrada pré-troca foi de 0,98 e a mediana de 0,9 mg/dL. Quando os dados foram categorizados encontramos 117 (93,6%) dos pacientes com níveis de creatinina sérica abaixo de 1,3 mg/dL e 8 (6,4%) com níveis séricos maiores que 1,3mg/dL.

Após a troca, encontramos a média dos níveis de creatinina sérica de 1,13 mg/dL e a mediana de 1 mg/dL. Na análise univariada, 14 (11,2%) dos pacientes tinham creatinina sérica acima de 1,3 mg/dL e 111 (88,8%) apresentavam dosagem abaixo de 1,3 mg/dL.

### Variação de peso

Sessenta e nove prontuários tinham registro de peso antes e após a troca da TARV. Destes 26 eram mulheres e 43 homens. Quarenta e um pacientes (59,4%) ganharam peso, 9 (13%) mantiveram o peso e 19 (27,5%) perderam peso. O grupo que ganhou peso era formado por 14 mulheres e 27 homens, o que representa 53,8% do total de mulheres e 62,8% do total de homens. O ganho de peso foi mais frequente entre os homens. A perda de peso foi identificada para 8 (30,76%) das mulheres e 11 (25,8%) dos homens. A média de peso antes da troca foi de 77 kg e mediana de 76kg. Após a troca a média encontrada foi de 78,6 kg e a mediana de 77 kg. O ganho máximo foi de 5 Kg.

### Limitações do estudo

Por se tratar de um estudo retrospectivo com base em revisão de prontuário este trabalho traz consigo o risco de vieses intrínsecos ao método.

Foi estudada uma pequena população, e a falta de dados completos em prontuário implicou em análise ainda mais reduzida.

Apenas executou-se a análise univariada dos dados não sendo possível verificar a ocorrência de significância nos resultados.

### RESULTADOS E CONCLUSÃO

A doença cardiovascular é a primeira causa de morte no mundo, não sendo sua letalidade diferente no Brasil. Os fatores de risco para a manifestação da doença cardiovascular são diversos e englobam componente genético, estilo de vida, doenças de base, comorbidades, uso de medicações e alterações metabólicas que favorecem a formação de placas ateromatosas<sup>19</sup>.

A faixa etária de 86% dos indivíduos incluídos neste estudo está acima de 50 anos. Nesta população não corresponde à tendência de maior prevalência entre adultos jovens da infecção pelo HIV registrada em dados demográficos do Estado e do País.

Os dados demográficos dos prontuários incluídos neste trabalho apresentam 64% de homens, tendência verificada também nos dados demográficos do Brasil e no estado de São Paulo.

Os dados coletados neste trabalho apresentam uma tendência de melhora do perfil



glicêmico e lipídico de pacientes atendidos no ambulatório do Serviço de Infectologia do HSPE em uso de esquema terapêutico que inclui o dolutegravir.

Embora não tenha sido possível avaliar o uso de hipoglicemiantes, os dados apontam para tendência de aumento do número de pacientes com glicemia sérica desejável e redução no número de pacientes com glicemia acima de 126 mg/dL.

Antes da troca aproximadamente 27% dos pacientes utilizavam alguma estatina e apenas 25% mantiveram o uso do hipolipemiante após a troca. Contudo, o número de pacientes com HDL acima de 40mg/dL apresentou redução após a troca, possivelmente um reflexo da descontinuação da estatina.

O número de pacientes com níveis de triglicérides abaixo de 150 mg/dL aumentou

de 48,4% para 61,7% após a troca e diminuiu o número de pacientes em uso de fibrato.

Quanto ao incremento dos níveis séricos de creatinina, os dados verificados corroboram os estudos de aprovação do dolutegravir que demonstram a tendência de redução da excreção do metabolito. Não foi possível analisar dosagens de cistatina C, não sendo possível avaliar a ocorrência ou não de prejuízo da função renal.

Na análise da variação de peso a tendência a ganho é evidente, embora não seja possível correlacionar esta tendência ao uso do dolutegravir, uma vez que não se dispõe de grupo controle. Além disso, nem todos os prontuários apresentavam dados de peso antes e depois da troca. Há necessidade de novos trabalhos, para analisar o real impacto do *switch* incluindo dolutegravir no perfil glicêmico-lipídico, função renal e peso do paciente em uso de TARV.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em Saúde. Vigilância em saúde no Brasil 2003/2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde aos dias atuais. Bol Epidemiol [periódico na Internet]. 2019 [citado 2020 Nov 10]; 50 (n.esp):1-154. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologico>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico especial de HIV e AIDS. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019.
3. Brasil. Ministerio da Saúde. Saúde oferece melhor tratamento no mundo para HIV / AIDS [Internet]. 2016 [citado 2020 Nov 10]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/25857-saude-oferecera-melhor-tratamento-do-mundo-para-hiv-aids>.
4. Günthard HF, Alberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA. 2014; 312(4):410-25.
5. Dorrucchi M, Colarusso L, Regine V, Giambenedetto SD, Perri GD, Suligoi B, et al. Combined antiretroviral therapy (cART) Reduces AIDS-Related and Non- AIDS-Related Mortality: a temporal analysis from time of seroconversion (SC). AIDS Clin Res. 2015;6:11.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Estudo brasileiro demonstra maior eficácia do medicamento dolutegravir. AIDS; 2018.
7. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet. 2013; 382(9893):700–708.
8. Norwood J, Turner M, Bofill C, Rebeiro P, Shepherd B, Bebawy S, Koethe JR. Brief Report: weight gain in persons with HIV switched from efavirenz – based to integrase strand transfer inhibitor – based regimens. J Acquir Immune Deficit. JAIDS J Acquired Immune Defic Syndr. 2017; 76(5):527–531.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018.



10. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
11. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six – year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Int*. 1961; 55(1):33-50.
12. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra AP, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76.
13. Brar A, Santana JM, Salifu MO, Brown CD. Dyslipidemia in special populations, the elderly, women, HIV, chronic kidney disease and ESRD, and minority groups. *IntechOpen* [Internet]. 2018 [cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://cdn.intechopen.com/pdfs/64903.pdf>.
14. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365(9468):1415-28.
15. Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iothexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75(4):990–96.
16. Quercia R, Roberts J, Martin-Carpenter L, Zala C. Comparative Changes of lipid levels in treatment-naïve, hiv-1-infected adults treated with dolutegravir vs. efavirenz, raltegravir, and ritonavir-boosted darunavir-based regimens over 48 weeks. *Clinical Drug Investigation*. 2015; 35(3):211–19.
17. Malta DC, Szwarcwald CL, Machado IE, Pereira CA, Figueiredo AW, Sá AC, ET AL. Prevalência de colesterol total e frações alterados na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2019; 22 (Supl 2):E190005.
18. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014; 383(9936):2222–31.
19. Hajjar LA, Calderaro D, Yu PC, Giuliano I, Lima EM, Barbaro G, et al. [Cardiovascular manifestations in patients infected with the human immunodeficiency virus]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(5):363-77.

Eliza Alves de Oliveira<sup>1</sup>, Manuela Gomes Ozelleri<sup>1</sup>, Thaysa Rodrigues de Moraes Salgueiro Braz<sup>1</sup>, Marcio Andrei Zanini<sup>1</sup>

## Melatonina e transtorno depressivo maior

### *Melatonin and major depressive disorder*

#### 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 melatonina, hormônio sintetizado pela glândula pineal, está envolvida em funções imunomodulatórias, anti-inflamatórias, antitumorais, antioxidantes e cronobióticas. Sua secreção ocorre à noite. Está relacionada com o sono, redução da temperatura corporal e outros eventos noturnos. Sua principal função em mamíferos é a de mediar sinais de escuridão, traduzindo informações sobre a duração da noite, com possíveis implicações no controle da ritmicidade circadiana e da sazonalidade. Complexas vias neuroanatômicas conectando o núcleo supraquiasmático do hipotálamo à glândula pineal regulam sua secreção. Alterações do ritmo circadiano que resultam em distúrbios do sono e secreção de melatonina são características da depressão. Embora a melatonina seja conhecida por quase 50 anos, a relação entre melatonina e depressão ainda não está clara. Neste trabalho considera-se o conhecimento atual sobre a regulação genética e epigenética das enzimas envolvidas na síntese e no metabolismo da melatonina como características potenciais da fisiopatologia e tratamento da depressão.

**Descritores:** Melatonina; Pineal; Ritmos biológicos; Sono; Distúrbios do sono; Insônia; Depressão

#### ABSTRACT

Melatonin, hormone of the pineal gland, exhibits immunomodulatory properties, anti-inflammatory actions, antitumor effects, antioxidative protection and chronobiotic modulation. The period of its secretion occurs at night, and is thereby associated with sleep, lowered core body temperature and other night time events. Its main function in mammals is to mediated ark signals, transducing information about the length of the night, with possible implication son circadian rhythm and seasonality controls. Complexes neuro anatomical pathways that connect the supra chiasmatic nucleus of the hypothalamus to the pineal gland control its secretion. Circadian rhythm alterations resulting in c in secretion are flagship features of depression. Although melatonin has been known about and refereed to for almost 50 years, the relationship between melat on in and depression is still not clear. In this present study we consider current knowledge about the genetic and epigenetic regulation of enzymes involved in melatonin synthes is and metabolism as potential features of depression pathophysiology and treatment.

**Keywords:** Melatonin; Pineal; Biological rhythms; Sleep; Sleep disorders; Insomnia; Depression

Data de submissão: 09/01/2020

Data de aceite: 07/10/2020

#### Correspondência:

Eliza Alves de Oliveira

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: elisalves@gmail.com

#### Trabalho realizado:

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

## INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) tornou-se comum na sociedade moderna, e afeta seriamente a saúde humana. No mundo, cerca de 350 milhões de pessoas de todas as idades sofre de depressão, doença que pode tornar-se crônica, com altas taxas de recorrência e incapacidade. Além disso, a depressão pode levar ao suicídio e, é a segunda principal causa de morte em pessoas de 15 a 29 anos<sup>1</sup>. A etiologia exata da depressão ainda não está totalmente esclarecida; é uma doença heterogênea causada pela interação de fatores ambientais e genéticos<sup>1-2</sup>.

A observação da ação dos antidepressivos permitiu a formulação da hipótese básica de que a depressão é causada por uma inadequada neurotransmissão monoaminérgica em regiões do sistema nervoso central, particularmente nos sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos, além de alterações neuroendócrinas e imunológicas. Os estudos realizados com os métodos da genética molecular confirmam o papel da predisposição genética na etiologia da depressão<sup>2-4</sup>.

Não existem biomarcadores clinicamente aceitos para diagnosticar depressão ou prever respostas as medicações. Os tratamentos atuais para depressão são limitados em eficácia, porque seus benefícios terapêuticos podem levar várias semanas para serem estabelecidos e são eficazes apenas em, aproximadamente, um terço das pessoas com a doença. O episódio depressivo pode ocorrer no decurso de um transtorno bipolar ou esquizofrenia, por exemplo, e pode acompanhar outras condições psiquiátricas. Isso geralmente resulta em pacientes com depressão, diagnosticados incorretamente. Alterações do ritmo circadiano, que resulta em distúrbios do sono e da secreção de melatonina, são características fundamentais da depressão. Em trabalhadores noturnos, foi relatado que a secreção anormal de melatonina causa várias doenças psiquiátricas, incluindo depressão<sup>2,5-6</sup>.

## Melatonina

A melatonina, conhecida como o hormônio da escuridão, foi isolada pela primeira vez em 1958, das glândulas pineais das vacas, por Lerner et al.<sup>7</sup>. Essa substância desempenha papel regulador em uma ampla gama de processos fisiológicos e comportamentais como: ciclo sono-vigília, adaptação sazonal, secreção hormonal,

termorregulação, dentre outras. Estudos recentes têm investigado o papel da melatonina como agente neuroprotetor, antiinflamatório e antioxidante<sup>7-8</sup>.

A secreção da melatonina pela glândula pineal ocorre no escuro, com níveis fisiológicos entre 25 a 85 pg/mL em adultos, sendo que o pico de liberação ocorre entre 01:00h e 04:00h, com um ponto focal às 03:00h. A melatonina é metabolizada no fígado, quase exclusivamente pela enzima CYP1A2 do citocromo P450 no seu metabólito primário 6hidroximelatonina, conjugado com um sulfato e excretado na urina<sup>8</sup>.

O nível de melatonina tem uma amplitude rítmica constante em cada indivíduo e é produzida a partir do metabolismo da serotonina em duas etapas, que são catalisadas pela arilalquilamina N-acetiltransferase (AANAT)/N-acetiltransferase de serotonina (SNAT) e hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT)/Acetil serotonina-O-metil-transferase (ASMT). A N-acetilação da serotonina por AANAT produz N-acetilserotonina (NAS) e O-metilação do NAS pelo HIOMT, produz melatonina<sup>9</sup>.

A biossíntese e secreção de melatonina são controladas pelo sistema serotoninérgico. Assim, uma diminuição do nível de melatonina também pode revelar desordens da função da serotonina, já que a serotonina é precursora da melatonina<sup>8</sup>.

O relógio biológico em mamíferos e humanos está localizado no núcleo supraquiasmático hipotalâmico (SCN). A entrada de luz causa a liberação de  $\gamma$ -ácido aminobutírico (GABA) pelo SCN, e o sinal inibitório é transmitido à glândula pineal para inibir a produção de melatonina. Portanto, níveis reduzidos de melatonina podem sinalizar disfunção hipotalâmica na regulação da secreção de melatonina. Além disso, os fatores ambientais que perturbam os ritmos do sono e vigília afetam a síntese e secreção deste hormônio<sup>8</sup>.

A melatonina modula os ritmos circadianos por meio de vias de sinalização acopladas aos receptores de melatonina MT1 e MT2. Recentemente, foi relatado que a melatonina aumenta a expressão dos genes do relógio *Per1* e *Per2*, que desempenham um papel crítico na redefinição do relógio circadiano. Embora a maquinaria circadiana esteja presente em todas as células, o efeito da melatonina na

expressão do gene do relógio rítmico ainda não está claro<sup>10</sup>.

A compreensão da existência de receptores de melatonina no SCN do hipotálamo e seu mecanismo de ação são essenciais para elucidar as ações de melatonina exógena sobre a regulação do sono. A administração de melatonina exógena (30-300 pM ou 7-70pg / mL) diminuiu o número de receptores MT2 no SCN<sup>11</sup>.

A diminuição do número de receptores MT2 induzida pela melatonina exógena mostrou-se reversível com completa recuperação após 8 horas. Dessensibilização de receptores por agonistas é um processo fisiológico dos receptores acoplados à proteína G e é um ponto a ser considerado ao usar a melatonina por longo prazo em concentrações fisiológicas. No entanto, não há evidências de dessensibilização dos receptores de melatonina após o uso da substância em concentrações suprafisiológicas de melatonina<sup>10</sup>.

### Cronobiologia

Agente cronobiótico é definido como aquele capaz de sincronizar e redefinir oscilações biológicas. A melatonina tem sido clinicamente utilizada como um agente cronobiótico, para o restabelecimento de ritmos circadianos, principalmente, nas síndromes que envolvem desalinhamentos circadianos temporários ou permanentes como *jetlag*, o distúrbio tardio da fase do sono, distúrbios afetivos sazonais e em distúrbios clínicos do ritmo sono-vigília<sup>12</sup>.

O sistema de temporização circadiano está organizado em vários níveis, desde o molecular, representado pelos genes do relógio, até o tempo regulatório do sistema neuroendócrino. Essa oscilação circadiana é sincronizada diretamente por ciclos ambientais externos, principalmente o ciclo claro/escuro, típico do dia e da noite. Esses eventos rítmicos externos capazes de sincronizar ritmos biológicos são chamados de sincronizadores. A sincronização entre os osciladores é obtida quando a relação de fase entre eles é mantida constante<sup>13</sup>.

Há evidências robustas de disfunção do ritmo circadiano nos transtornos do humor e isto é percebido com frequência na prática clínica. Questões fundamentais já foram levantadas em relação a causalidade entre distúrbios do ciclo sono/vigília e humor; o

que favorece a compreensão sobre como os transtornos depressivos evoluem frente a ocorrência de perturbação circadiana<sup>14</sup>.

Em termos cronobiológicos, as primeiras hipóteses que explicavam a depressão datam do pós-guerra, época em que Georgi e Reiss<sup>15-16</sup>, apoiaram-se na observação da excreção urinária de 17-hidroxi-esteróides para formular a primeira hipótese de desregulação dos relógios biológicos na patologia afetiva. Em 1968, Halberg<sup>17</sup> ligou os aspectos clínicos aos cronobiológicos, fundamentando-se na periodicidade dos estados depressivos, sobretudo quando se associavam aos estados maníacos, para propor um dos primeiros modelos cronobiológicos da depressão.

Estudando a atividade córtico-suprarrenal esses autores demonstraram que a excreção urinária de 17-ceto-esteróides têm um pico em cerca de 12 horas nas pessoas saudáveis, enquanto que nos deprimidos este pico se centrava no fim da fase diurna do dia. Após a síntese de Sachard<sup>18</sup> e segundo trabalhos mais recentes, há uma concordância quanto à instabilidade do ritmo de excreção urinária de 17-ceto-esteróides nos deprimidos com picos de secreção antes do adormecer, sendo estes dados considerados como um traço cronobiológico da depressão<sup>17-20</sup>.

### Melatonina e depressão

A ocorrência de perturbação do ritmo circadiano no Transtorno Depressivo Maior (TDM) foi descrito pela primeira vez há mais de 20 anos. A constatação é reforçada pela inclusão da insônia e hipersonia como um dos nove critérios diagnósticos definidores dos episódios depressivos maiores no Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais 5 (DSM 5). Além disso, há evidências de um vínculo bidirecional entre distúrbios do sono e depressão; e a insônia é então reconhecida como fator predisponente para o desenvolvimento de depressão<sup>10</sup>.

Wilson et al.<sup>21</sup> relataram que a depressão pode levar a menor eficiência do sono, aumento do sono, latência de início e períodos frequentes e mais longos de vigília. Além disso, a presença de sintomas depressivos reduz o sono por ondas lentas (SWS) e leva a várias alterações no sono de movimento rápido dos olhos (REM), incluindo REM mais curto, latências, maior duração do



primeiro período REM e aumento da quantidade de movimentos oculares (densidade REM). Essas anormalidades do sono podem levar a recaídas da doença e diminuição da resposta às intervenções terapêuticas propostas<sup>21</sup>.

A co-ocorrência de depressão e distúrbios do sono pode ser uma reação fisiológica a uma perturbação mais definitiva nos ritmos circadianos, ou seja, a interrupção circadiana poderia ser uma condição primária antecedente e causal para o desenvolvimento de sintomas depressivos. Alternativamente, perturbações do sono e doenças depressivas podem ser fenômenos independentes, mas, possivelmente, significam uma interrupção no *feedback* dos mecanismos que geralmente distinguem sua interação<sup>22</sup>.

### Ritmo circadiano e melatonina na depressão

Lembrando que a biossíntese e secreção de melatonina são controlados pelo sistema noradrenérgico, uma diminuição do nível de melatonina também pode revelar desordens da função da serotonina, já que a serotonina é precursora da melatonina.

O comprometimento dos ritmos biológicos ocorre em vários transtornos psiquiátricos. Pacientes com depressão podem sofrer de hipersonia (sono de longa duração, mas ineficaz) ou insônia (dificuldade em iniciar ou manter o sono). Na depressão, muitas funções metabólicas e hormonais dependentes do ritmo circadiano são interrompidos<sup>23</sup>.

Os estudos de Crasnon et al.<sup>24</sup> descrevem anormalidades nos ritmos de secreção, com fases avançadas e/ou diminuições da amplitude noturna do ritmo da melatonina na depressão. Assim, hipomelatoninemia no transtorno depressivo foi categorizada como “síndrome da baixa melatonina”.

Entretanto, estudos subsequentes descobriram alguns resultados inconsistentes, ou seja, os níveis séricos aumentam e/ou não diferem dos níveis noturnos de melatonina em doenças depressivas. As diferenças entre os estudos podem refletir a interferência do uso de antidepressivos, betabloqueadores ou medicamentos hormonais bem como fatores como idade, exposição à luz e estação do ano<sup>24</sup>.

A hipótese monoaminérgica da depressão indica que a doença tem entre os fatores causais

e perpetuadores alterações na neurotransmissão de monoaminas como, serotonina (5HT), noradrenalina (NE) e dopamina (DA). Em um paciente deprimido, a síntese de serotonina é prejudicada e a pouca disponibilidade dos precursores podem impedir a formação de uma quantidade adequada de melatonina<sup>25</sup>.

O mecanismo de síntese de melatonina no cérebro é bem estabelecido, mas não há um estudo abrangente sobre as mudanças deste processo nos pacientes com transtornos do humor. Polimorfismo genético, expressão gênica aberrante e modulação epigenética podem afetar facilmente a síntese de melatonina e metabolismo que podem levar à fisiologia da depressão<sup>25</sup>.

### Melatonina no tratamento da depressão

Pacientes deprimidos, geralmente apresentam alterações no ritmo circadiano, distúrbios do sono e variação diurna do humor. Assim, cronoterapias, incluindo exposição à luz intensa, privação do sono e terapias de ritmo social, parecem ser auxiliares úteis na depressão sazonal e não sazonal<sup>26</sup>.

Evidências mostraram que a secreção de melatonina diminui durante o início da depressão, mas sobe novamente após remissão. Portanto, o nível de melatonina pode ser usado como um indicador eficaz para o diagnóstico de depressão. Contudo, a melatonina não é eficaz no tratamento de todas as formas de depressão<sup>25</sup>.

Acima de tudo, é preciso entender que a relação entre melatonina e depressão é muito complexa. Estudos sobre o papel da melatonina na patogênese e tratamento da depressão ainda constitui um tópico importante no campo de pesquisa da depressão. Embora a melatonina tenha sido descoberta e tenha sido amplamente referida há 50 anos, a sua relação com transtornos mentais, especialmente depressão, não foi claramente estabelecido<sup>14</sup>.

Pacientes depressivos têm dificuldade em iniciar e manter o sono, apresentando vigília matinal. As interrupções na homeostase do sono constituem uma das principais características da doença depressiva. Diminuição do sono REM, latência com alteração da distribuição temporal do sono é frequentemente vista em pacientes com transtorno depressivo maior<sup>25</sup>.

A insônia crônica é considerada uma característica proeminente, bem como preditora de doença depressiva. Perturbações profundas na arquitetura do sono foram relatadas em cerca de 80% dos pacientes com transtorno depressivo maior (MDD) ou transtorno bipolar (DBP). A insônia, geralmente, precede o aparecimento das alterações do humor. Além de distúrbios do sono, perturbações nos ritmos biológicos também estão fortemente associados aos distúrbios do humor<sup>11,14</sup>.

Transtornos como MDD e DBP ocorrem, predominantemente, em indivíduos com relógios biológicos anormais ou relógios arrítmicos. Além disso, indivíduos com distúrbios genéticos do sono também podem manifestar sintomas de depressão e ansiedade<sup>12</sup>.

Medicações antidepressivas têm efeitos marcantes em processos circadianos e no sono. Surpreendentemente, a farmacoterapia com melatonina e agonistas puros dos receptores de melatonina, não demonstraram melhorar os sintomas da depressão. O antidepressivo agomelatina combina o antagonista 5HT<sub>2C</sub> e ação agonista da melatonina e demonstrou eficiência em ambos os tratamentos agudos de depressão maior e prevenção de recaídas<sup>10</sup>.

Ao contrário dos outros antidepressivos, a agomelatina exibe um mecanismo duplo de ação ao melhorar a qualidade do sono e pode levar a remissão de sintomas depressivos, ao melhorar tanto o sono noturno quanto o estado diurno. O agonista melatonérgico, ramelteon (Rozerem®), um análogo sintético tricíclico da melatonina, tem sido eficaz no tratamento da insônia e distúrbios do ritmo do sono e vigília<sup>10</sup>.

Em 2005, o Ramelteon® foi aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)* para tratamento de insônia. A substância funciona como um agonista seletivo para receptores MT<sub>1</sub>/

MT<sub>2</sub>, sem afinidade significativa para outros receptores. Este fármaco melatonérgico é eficaz e promissor para promover a qualidade do sono e eficiência sem efeitos colaterais adversos em comparação com fármacos sedativos benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos<sup>10</sup>.

## CONCLUSÃO

Há pouca pesquisa no tratamento com melatonina para doença mental. Compreender o mecanismo da ação da melatonina é crucial para sua administração adequada, aumento da sua eficácia e para evitar potenciais efeitos colaterais. Isso é essencial no tratamento eficiente de pacientes com depressão.

O tratamento farmacológico da depressão requer mais estudos para avaliar a eficácia dos análogos da melatonina em diferentes subpopulações. Assim, o desenvolvimento de novos medicamentos específicos e seletivos direcionados a receptores de melatonina é necessário para se alcançar melhores farmacoterapias para os distúrbios do sono e do ritmo circadiano, distúrbios de humor, aprendizado e memória, ou neuroproteção.

Portanto, aprofundar os estudos sobre o sono exerce um papel fundamental na investigação da depressão, podendo contribuir na elaboração de um diagnóstico precoce dessa condição clínica, além de permitir uma avaliação melhor de estratégias de tratamento para os pacientes. A presença de transtornos do sono pode auxiliar na identificação de indivíduos mais vulneráveis ao desenvolvimento do transtorno depressivo, em decorrência da sua suscetibilidade biológica para a depressão. Nesse caso, há possibilidade de o tratamento da insônia poder reduzir o risco de um novo episódio depressivo.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Organização Mundial da Saúde. Folha informativa – Depressão [Internet]. 2018 [citado 2020 Out 15]. Disponível em: <https://www.paho.org/br>.
2. Cohen-Woods S, Craig IW, McGuffin P. The current state of play on the molecular genetics of depression. *Psychol Med*. 2013; 43(4):673–87.
3. Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, Leonard B, Montgomery S, Nelson J, et al. The role of nor-adrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12(5):461–75.
4. Millan MJ. The role of monoamines in the actions of established and “novel” anti depressant agents: a critical review. *Eur J Pharmacol*. 2004; 500(1-3):371–84.
5. Vohringer PA, Perlis RH. Discriminating between bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2016; 39(1):1–10.

6. Hansen MV, Danielsen AK, Hageman I, Rosenberg J, Gogenur I. The therapeutic or prophylactic effect of exogenous melatonin against depression and depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; 24(11):1719–28.
7. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958; 80(10):2587.
8. Scholtens RM, van Munster BC, van Kempen MF, de Rooij SE. Physiological melatonin levels in healthy older people: a systematic review. *J Psychosom Res* 2016; 86:20–27.
9. Chatteraj A, Liu T, Zhang LS, Huang Z, Borjigin J. Melatonin formation in mammals: in vivo perspectives. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009; 10(4):237–43.
10. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016; 56:361–83.
11. Gerdin MJ, Masana MI, Rivera-Bermudez MA, Hudson RL, Earnest DJ, Gillette UM, Dubocovich ML. Melatonin desensitizes endogenous MT2 melatonin receptors in the rat suprachiasmatic nucleus: relevance for defining the periods of sensitivity of the mammalian circadian clock to melatonin. *FASEB J.* 2004; 18(14):1646–56.
12. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Hardel R, Poeggeler B, Cardinali DP. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res.* 2009; 165(3):201–214.
13. Aschoff J, (ed). Biological rhythms. In: *Handbook of behavioral neurobiology.* v 4. New York: Plenum Press; 1981.
14. Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T. Shift works sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep.* 2004; 27(8):1453–62.
15. Georgi F. Psychophysiologische Korrelationen, Psychiatrische probleme im licht der rhythmusforschung. *Schweiz Med Wochenschr.* 1947; 49:1267–88.
16. Reiss M, Hemphill RE, et al. Regulation of urinary steroid excretion; effects of dehydroisoandrosterone and of anterior pituitary extract on the pattern of daily excretion in man. *Biochem J.* 1949; 44(5):632–5.
17. Halberg F, Vestergaard P, Sakai M, et al. Rhythmometry on urinary 17-ketosteroid excretion by healthy men and women and patients with chronic schizophrenia; possible chronopathology in depressive illness. *Arch Anat Histol Embryol.* 1968; 51(1):301–311.
18. Sachard EJ, Hellman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukushima DK, Gallagher TF. Disrupted 24-hours pattern of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1973; 28(1):19–24.
19. Linkowski P, Mendlewicz J, Leclercq R, Brasseur M, Hubain P, Golstein J, et al. The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61(3):429–38.
20. Souetre E, Pringuey D, Salvati E, Robert P, Darcourt G. Circadian rhythms of the central temperature and blood cortisol in endogenous depression. *Encephale.* 1985; 11(5):185–98.
21. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, et al. British Association for psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol.* 2010; 24(11): 1577–601.
22. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL. Melatonin treatment of winter depression: a pilot study. *Psychiatry Res.* 1998; 77(1):57–61.
23. Avery DH, Wildschiodtz G, Rafaelsen OJ. Nocturnal temperature in affective disorder. *J Affect Disord.* 1982; 4(1):61–71.
24. Crasson M, Kjiri S, Colin A, Kjiri K, L'Hermite-Baleriaux M, Ansseau M, Legros JJ. Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxy melatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2004; 29(1):1–12.
25. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: an integrated view. *Asian J Psychiatry.* 2017; 27:101–111.
26. Summers MO, Crisostomo MI, Stepanski EJ. Recent developments in the classification, evaluation, and treatment of insomnia. *Chest.* 2006; 130:276–286.

Victor Eduardo Minin<sup>1</sup>, Gracielle Rodrigues da Cunha Asevedo<sup>1</sup>

## Anfetaminas, passado e presente. Uma revisão histórica abordando seus usos médicos e como droga de abuso

*Amphetamines, past and present. A historical review addressing its medical uses and as a drug of abuse*

### Revisão de Literatura

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

### RESUMO

As anfetaminas são drogas psicoestimulantes atualmente utilizadas no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade. Estas substâncias são conhecidas a mais de um século e deixaram seus traços ao longo da história. Foram utilizadas em guerras, como remédio na medicina, mas também como droga de abuso. Este estudo se propõe a analisar as diversas faces da anfetamina. Para este fim foi realizado uma revisão de literatura com seleção de artigos por critério de interesse. Utiliza da história na tentativa de iluminar experiências pregressas com o fármaco. Traz dados atuais abordando o seu uso médico e como droga de abuso. Por fim tenta compreender as possibilidades terapêuticas e/ou antiterapêuticas desta molécula.

**Descritores:** Anfetamina; Anfetamina/história; Abuso de anfetaminas; Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade

### ABSTRACT

Amphetamines are psychostimulant drugs currently being used to treat Attention Deficit Hyperactivity Disorder. These substances have been present in mankind for over a century leaving their traces throughout history. They have been used in wars, as a medicine but also as a drug of abuse. This study aims to analyze the different faces of amphetamine. For this purpose, a literature review was performed with article selection by criteria of interest. It uses history in an attempt to illuminate past experiences with the drug. It brings current data addressing it's medical use and as a drug of abuse. Finally, it attempts to understand the therapeutic and / or anti-therapeutic possibilities of this molecule.

**Keywords:** Anphetamine; Anphetamine/history; Anphetamine related disorders with hyperativity

Data de submissão: 09/01/2020

Data de aceite: 16/11/2020

### Correspondência:

Victor Eduardo Minin

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: victoreduardominin@gmail.com

### Trabalho realizado:

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



## INTRODUÇÃO

As anfetaminas são substâncias presentes na história há mais de 100 anos. Atuam através da inibição das bombas de Dopamina e Noradrenalina ao aumentar a concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica. Promovem assim, sintomas adrenérgicos como taquicardia, aumento da pressão arterial, diminuição da necessidade de sono e fome, aumento da energia e euforia<sup>1-2</sup>.

Os psicoestimulantes são, em geral, utilizados pela medicina no tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). O TDAH é uma alteração do neurodesenvolvimento, presente em 5,1% das crianças e adolescentes, caracterizado por: desatenção, hiperatividade e impulsividade, o que resulta em prejuízo funcional e social. Estas substâncias têm alta eficácia no transtorno com uma robusta taxa de resposta<sup>3-4</sup>.

Apesar dos efeitos clínicos evidentes, os psicoestimulantes são drogas dotadas de um importante potencial de abuso se usadas em altas doses ou através de vias de rápida absorção. Isto ocorre devido ao prazer propiciado pelo aumento veloz de dopamina em áreas do sistema de recompensa cerebral. Dados do relatório mundial sobre drogas da ONU apontam as anfetaminas como a terceira classe de droga mais utilizada no mundo com 28,9 milhões de pessoas reportando ter feito uso no ano de 2017<sup>1,5</sup>.

As anfetaminas são por um lado um eficiente tratamento médico em alguns indivíduos, porém são agentes promotores da dependência química em outros. Este caráter dual nos remete aos ensinamentos de Paracelso de que a diferença entre o veneno e o remédio está na dosagem<sup>6</sup>.

## OBJETIVOS

Este trabalho se propõe a fazer uma revisão histórica dos psicoestimulantes, em especial da anfetamina, desde sua criação até os tempos atuais. Destaca-se o uso médico e como droga de abuso, traz aspectos epidemiológicos e neuroquímicos e evidencia a polaridade terapêutica/antiterapêutica da substância.

## MÉTODOS

Os dados para o presente trabalho foram obtidos através de pesquisa na plataforma PUBMED em língua inglesa. Buscou-se pelos termos “Attention Deficit Disorder long term amphetamine” com 174 resultados. “Amphetamine History” com 1 resultado. “Amphetamine abuse” com 556 resultados. Foram excluídos estudos realizados em animais, e selecionados os artigos por critério de interesse.

Foi utilizado como base o livro texto de Stahl “Bases neurocientíficas e aplicações práticas, 4ª edição” e “Transtornos relacionados a substâncias e do controle dos impulsos ilustrado”.

Posteriormente foram adicionados outros artigos com base em relevância ao tema estudado. Foram selecionados, a princípio 12 artigos: 2 relacionados à história dos psicoestimulantes; 7 relacionados ao uso no TDAH e 4 relacionados ao abuso de psicoestimulantes. Os artigos foram lidos na íntegra e auxiliaram na composição do presente trabalho em diferentes proporções. Posteriormente foram adicionados novos artigos com o uso das referências dos trabalhos lidos.

Em geral, os artigos históricos contêm relatos desde a descoberta da anfetamina incluindo o uso médico e não médico no último século. A partir destes dois estudos, foram incluídos outros estudos históricos sobre as anfetaminas, desde sua criação até os tempos atuais<sup>7-9</sup>.

Os trabalhos relacionados ao TDAH incluíram: um ensaio clínico fase IV; duas metanálises sobre a prevalência do TDAH em crianças e adolescentes; um estudo transversal avaliando as tendências do uso de psicoestimulantes no TDAH em 5 países ocidentais e um artigo com dados referentes ao subtratamento do TDAH no Brasil. Foi também incluído estudo de neuroimagem relacionado ao uso do psicoestimulante no TDAH e tratamento do TDAH como prevenção no abuso de substâncias<sup>2-3,10-14</sup>.

Os estudos relacionados ao abuso das anfetaminas incluíram aqueles relacionados à epidemiologia, farmacologia das anfetaminas com destaque à metanfetamina, e estudos relacionados ao abuso de anfetaminas por longo prazo<sup>15-18</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### História

A anfetamina foi primeiramente sintetizada na década de 1880 pelo químico romeno Lazar Edeleano. Como a maioria de químicos orgânicos dessa época, ele estava à procura de novas tinturas e não sabia de suas propriedades farmacológicas<sup>7,9</sup>.

O interesse da medicina se voltou para tais substâncias quando se observou que elas possuíam propriedades similares ao hormônio adrenalina (purificado em 1890 e introduzido na medicina em 1901). A efedrina começou a ser comercializada na Europa e EUA, pouco tempo depois foi utilizada como descongestionante e no alívio da asma. No final da década de 20, a efedrina e suas atividades adrenérgicas no sistema nervoso central (SNC) e periférico já era amplamente conhecida na medicina. Visto que a efedrina era rentável, começou-se uma busca por novas substâncias com propriedades similares. Dessa forma, o químico norte-americano Gordon Alles em 1932 estudou as propriedades farmacológicas da anfetamina e junto da companhia farmacêutica Smith, Kleine & French (SKF) garantiu a patente da molécula na Europa e outros países. A anfetamina foi um sucesso de mercado, principalmente nas áreas da psiquiatria. Com o objetivo de expandir o mercado as empresas concorrentes se voltaram à metanfetamina, com efeitos e indicações semelhantes<sup>7-8,19-20</sup>.

Evidenciou-se com o uso da molécula, aumento do humor descrito como “sensação de bem estar”, diminuição da necessidade de sono e desobstrução nasal. Visto que a anfetamina não obteve sucesso no tratamento de alergias, buscou-se novos horizontes para utilizá-la como tratamento. Assim a anfetamina começou a ser utilizada na narcolepsia e em outras doenças neurológicas. Pacientes em uso desta medicação alegavam uma sensação de melhora cognitiva e na performance de trabalho durante o efeito. A companhia SKF realizou testes para avaliar o efeito da anfetamina em: personalidade, comportamento, cognição, performance de trabalho. Dois estudos demonstraram que o uso de doses baixas de anfetamina obteve melhora nas tarefas envolvendo coordenação olho-mão e precisão. Doses altas, porém pioravam essas habilidades. Não houve alterações em cognição, memória, aritmética e tarefas verbais

em baixas doses, mas, em altas doses houve prejuízo devido à confusão mental. Além disso, foi demonstrado efeito pronunciado em humor, mesmo em dosagens baixas como 10mg, com elevação do humor, loquacidade, aumento na iniciativa e impulsividade<sup>20-23</sup>.

Estudos realizados pela SKF na mesma época em crianças com dificuldade de aprendizado evidenciaram que algumas destas se beneficiavam com o uso da anfetamina apresentando melhora no rendimento escolar<sup>24-25</sup>.

Quando a segunda guerra mundial se iniciou, o uso da anfetamina e metanfetamina acabaram de ser introduzido na medicina. Devido à impressão subjetiva de que a droga melhorava a performance de trabalho, foram realizados testes na Alemanha nazista utilizando-a contra a fadiga. O uso aumentou rapidamente por demanda dos soldados chegando a 10 milhões de comprimidos/mês em 1940. Os efeitos de aumento na vigilância, atividade física, otimismo e impulsividade contribuíam para lutar no fronte de guerra. Devido ao abuso das substâncias pelos soldados, seu uso começou a ficar mais restrito e passaram a ser consideradas substâncias perigosamente aditivas com declínio importante em 1941 e 1942. Durante o período da guerra houve estudo extenso comparando cafeína, anfetamina e metanfetamina quanto a efeitos cognitivos e em tarefas de coordenação olho-mão. Todas as drogas foram superiores ao placebo em participantes com exaustão, sem grandes respostas em indivíduos descansados. As anfetaminas também foram usadas pelo exército britânico e americano. O soldado em uso prolongado da anfetamina e privação de sono apresentava um prejuízo do julgamento cometendo diversos erros<sup>7,26</sup>.

Devido a seus efeitos com elevação do humor e energia, a partir de 1936 a anfetamina começou a ser testada nos sanatórios e em outras condições psiquiátricas como transtorno depressivo maior e bipolaridade. Os resultados foram mistos, sugerindo pequena melhora nos casos leves de depressão e piora nos casos de esquizofrenia e ansiedade. Impulsionado pela divulgação de uma nova droga com propriedades antidepressivas, as anfetaminas, em 1940, começaram a ser utilizadas amplamente para as formas leves da depressão. O uso das anfetaminas para a depressão foi declinando

com a introdução de medicações mais eficazes, novos antidepressivos como inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e tricíclicos em 1960. Em contrapartida, suas propriedades anorexígenas passaram a ser utilizadas por médicos visando à perda de peso e em 1960 esta era sua principal indicação<sup>3,7-8</sup>.

O abuso da anfetamina como droga recreativa se iniciou na década de 30, pouco tempo depois de começar a ser comercializada como descongestionante nasal nos EUA. Rapidamente se tornou uma droga de abuso conhecida, popularizando-se em clubes de jazz e prisões; nestas o conteúdo do descongestionante era utilizado como infusão em chás e café. A utilização das anfetaminas por militares ajudou a impulsionar o abuso e adição a estas drogas<sup>7-8,27</sup>.

Apesar de descrições de caso de adição e psicose em americanos com uso de dosagens terapêuticas à época estarem se acumulando, o primeiro estudo quantitativo foi realizado na Inglaterra<sup>28</sup>. Neste estudo, foram avaliadas mulheres de meia idade utilizando anfetaminas para perda de peso, depressão e por outras doenças psiquiátricas. Observou-se que 10 % destas eram dependentes da droga. Há descrições extensivas sobre a psicose induzida por anfetamina.

O metilfenidato, substância derivada da feniletilamina, é um estimulante do SNC. Foi sintetizado em 1944, tendo sido estudadas suas propriedades terapêuticas na década de 50 e 60. Seu uso médico foi aprovado em 1955. Foi realizada a divulgação da ritalina para tratamento de fadiga crônica, depressão, psicose, narcolepsia; no entanto sua relevância terapêutica foi evidenciada na síndrome hipercinética (antigo TDAH)<sup>29</sup>.

O uso dos psicoestimulantes continuou a aumentar nas últimas décadas. Dados norte-americanos apontam que de 2006 para 2016 houve um aumento de 2,5 vezes no uso dessa substância (de 7,9 para 20,0 ton), com um aumento mais discreto no metilfenidato (16,5 para 18,6)<sup>30</sup>.

### Uso médico

Atualmente os psicoestimulantes, em particular a anfetamina, lisdexanfetamina e metilfenidato, são utilizados no tratamento do TDAH, compulsão alimentar (lisdexanfetamina) e narcolepsia.

O TDAH é um transtorno do neurodesenvolvimento associado a alto prejuízo funcional e pior qualidade de vida. É caracterizado por sintomas cognitivos e comportamentais que incluem: desatenção, hiperatividade e impulsividade. A hipótese atual é a de que todos estes sintomas originam-se, em parte, de anormalidades em vários circuitos que envolvem o córtex pré-frontal<sup>1,4</sup>.

O TDAH apresenta prevalência mundial estimada em 5,1% em crianças e adolescentes sendo mais comum em meninos. O transtorno pode se resolver com o tempo, devido à maturação cerebral; no entanto, permanece até a vida adulta em 50-66% dos pacientes<sup>2,10</sup>.

Os sintomas mais proeminentes de diminuição na manutenção da atenção e prejuízos na função executiva estariam associados ao processamento ineficiente de informações no córtex pré-frontal dorsolateral. A desatenção seletiva ou incapacidade de focar estaria associada a alterações no córtex cingulado anterior. A impulsividade estaria associada a alterações no córtex orbitofrontal e a hiperatividade associada a alterações na área motora suplementar<sup>1</sup>.

Em geral, os pacientes portadores de TDAH são incapazes de ativar adequadamente áreas do córtex pré-frontal em resposta a tarefas cognitivas de atenção e função executiva. Os estudos atuais sugerem que essa dificuldade resulte da desregulação da dopamina (DA) e noradrenalina (NA) impedindo a sintonização normal dos neurônios no córtex pré-frontal<sup>1</sup>.

Os psicoestimulantes, através dos mecanismos já previamente citados, aumentam a dopamina e noradrenalina no SNC levando a uma sintonização do córtex pré-frontal no paciente com TDAH. O tratamento é eficiente e leva a melhoras importantes nas escalas cognitivas e de impressão clínica global da criança<sup>2</sup>.

O uso destas medicações no TDAH é seguro, apesar de altas taxas de efeitos colaterais leves e moderados. Em estudo de ensaio clínico fase IV da lisdexanfetamina realizado em 2017 com 314 crianças e adolescentes, 89,8% apresentaram algum efeito adverso com o uso. Estes, em geral, foram leves como perda de apetite, insônia, irritabilidade, aumento da pressão arterial e da frequência de pulso. O



uso contínuo pode se associar a alterações no crescimento com diminuição no z-score para peso, altura e IMC<sup>2</sup>.

O uso de psicoestimulantes tem aumentado na última década nos EUA e na Europa. Em um estudo de coorte foi encontrado um aumento na prevalência de 1,8% para 3,9% na Holanda; 3,3% para 3,7% nos EUA; 1,3% para 2,2% na Alemanha; 0,4% para 1,5% na Dinamarca e 0,3% para 0,5% na Inglaterra. Porém no Brasil o TDAH ainda é subdiagnosticado e subtratado. Em estudo de 2012 foi constatado que dos brasileiros com TDAH, apenas 16,2 e 19,9% estavam recebendo tratamento de primeira linha nos anos de 2010 e 2011 respectivamente<sup>11-12</sup>.

Os psicoestimulantes parecem ser protetores em longo prazo no paciente com TDAH, no entanto o número de estudos ainda é escasso. Em estudo longitudinal de neuroimagem foi evidenciado uma normalização volumétrica de áreas tipicamente alteradas no TDAH, em especial o putâmen esquerdo. Em outro estudo foi evidenciado diminuição no abuso de drogas em pacientes com TDAH tratados com psicoestimulante<sup>13-14</sup>.

### Abuso de anfetaminas

Em pessoas saudáveis os neurônios DA e NA funcionam em frequência lenta e “tônica”, possibilitando a transmissão de sinais e a descarga neuronal corrente abaixo em nível ótimo. Os neurônios dopaminérgicos em particular podem também exibir “surto de descarga” denominados fásicos. Acredita-se que a liberação fásica da dopamina reforce a aprendizagem e o condicionamento de recompensa, proporcionando motivação nas experiências gratificantes como comer, reconhecimento social, enriquecimento e atividades sexuais<sup>1</sup>.

Quando substâncias de uso ilícito e/ou lícito são utilizadas para fins recreativos, ocorre uma descarga desenfreada de dopamina levando a pulsos fásicos que reforçam a recompensa do uso. São ativadas áreas do sistema límbico envolvendo as emoções e promovendo a formação da memória. Com o tempo ocorrem mudanças neuroquímicas e comportamentos compulsivos de busca pela droga. A exposição repetida a doses altas de anfetamina é relacionada à neurotoxicidade no sistema dopaminérgico e serotoninérgico

levando a danos irreversíveis nos terminais nervosos ou corpos celulares. Acredita-se que isto ocorra pelo aumento dos radicais livres causando dano oxidativo na célula nervosa<sup>16</sup>.

As anfetaminas são a terceira classe de drogas mais consumida no mundo segundo o relatório sobre drogas da ONU de 2019. Dentre a classe das anfetaminas, o abuso de metanfetamina é o mais comum. Estimativas norte-americanas de 2012 sugerem que mais de 12 milhões de pessoas nos EUA já utilizaram metanfetamina ao longo de suas vidas<sup>31</sup>.

As anfetaminas são obtidas por vias ilegais ou através da prática de “*doctor shopping*”, a qual consiste em passar por múltiplos médicos simulando sintomas para obtenção de receita para a medicação. A produção clandestina pode ocorrer em pequenos laboratórios improvisados utilizando a pseudoefedrina ou mesmo em laboratórios de alta complexidade com técnicas mais refinadas. Desta maneira ocorre uma variação grande na pureza da droga e nos possíveis contaminantes. Os contaminantes expõem o usuário a um risco maior de saúde e a variação da pureza a maior possibilidade de overdose com o uso da droga.

As anfetaminas promovem a curto prazo euforia, excitação, diminuição da fadiga, sintomas adrenérgicos, dilatação da pupila, diminuição do apetite, aumento da temperatura periférica, ansiedade e desinibição do comportamento. Em altas doses ou com o uso frequente a anfetamina pode induzir psicose<sup>15,18</sup>.

O uso da metanfetamina promove uma disfunção multifatorial no sistema cardiovascular incluindo danos a curto e a longo prazo. As alterações agudas incluem hipertensão, vaso constrição, taquicardia, e até levar infarto agudo do miocárdio. Usuários crônicos de metanfetamina apresentam aumento nas doenças ateroscleróticas, maiores casos de hipertensão pulmonar e alterações estruturais no miocárdio com remodelamento elétrico com instalação arritmias cardíacas. Por último, a metanfetamina pode induzir profunda disfunção mitocondrial com a morte de miócitos levando à cardiomiopatia dilatada e falência do coração<sup>32</sup>.

O uso frequente das anfetaminas ao nível neuroquímico promove depleção pré-sináptica das reservas monoaminérgicas, *down-regulation* dos receptores e neurotoxicidade.



Os sintomas na abstinência incluem anedonia, hipersonia, irritabilidade, ansiedade, comportamento agressivo e sintomas depressivos que se resolveu, pela geral, em até 14 dias. Durante a abstinência ocorre a intensa fissura de busca pela droga.

Alterações epigenéticas causadas pelo uso agudo e crônico das anfetaminas contribuem

para um importante papel na plasticidade neuronal e no comportamento adictivo. Os estudos atuais de epigenética com anfetaminas sugerem uma alteração, em nível variado, na interação histona/DNA e do recrutamento de fatores de transcrição o que leva no fim à repressão de alguns genes e ativação de outros<sup>17</sup>.

## CONCLUSÃO

Primeiramente foi apresentado a história detalhada da anfetamina para evidenciar que independente das formulações atuais do medicamento, essas substâncias já estão presentes na humanidade há mais de um século. Como era de se esperar, as anfetaminas deixaram seus traços ao longo da história tanto nas guerras, quanto na medicina e na cultura por meio do abuso de benzedrina. Ao se fazer um paralelo entre os estudos antigos e atuais que envolvem anfetaminas ocorre uma curiosa dissociação e a história por trás do fármaco é ignorada. Poderia uma discreta alteração na molécula, como a adição de L-Lisina, alterar toda a história da anfetamina e transformá-la numa molécula nova? Não poderíamos nos permitir aprender mais com os estudos antigos?

Foi abordado o aspecto médico da anfetamina e seu potencial de abuso. Como destacado previamente, seu uso médico principal no transcurso de déficit de atenção com hiperatividade. A importância dessa medicação para os pacientes justifica-se pela melhora da funcionalidade e qualidade de vida. Entretanto, os estudos de uso a longo prazo do uso de psicoestimulantes no TDAH ainda são escassos apesar da síntese da anfetamina ter ocorrido em 1887. Visto que o TDAH tem uma prevalência relevante com

5,1% em crianças e adolescentes, fica evidente a importância médica da anfetamina e de seus derivados. Apesar dos benefícios médicos com o tratamento, o TDAH ainda é subdiagnosticado e subtratado no Brasil.

Por último foi abordado o abuso da anfetamina, principalmente na forma de metanfetamina. Seja por vias legais ou ilegais, essas substâncias chegam ao usuário e são uma das classes de drogas com maior prevalência de abuso. Apresentam um elevado prejuízo pessoal e social relacionado ao uso; uso abusivo a longo prazo promove alterações cardiovasculares, neuroquímicas e epigenéticas. Promove, enfim, comportamentos compulsivos de busca pela droga, embora o mesmo não tenha sido descrito no uso de longo prazo no tratamento do TDAH.

Este estudo se propõe a analisar as diversas faces da anfetamina. Utiliza a história na tentativa de iluminar as experiências pregressas com este fármaco. Trata do uso médico e abuso em formas separadas, no entanto compreende que a substância, em sua essência, é a mesma. “Todas as substâncias são venenos; não existe uma que não seja veneno. A dose certa diferencia um veneno de um remédio” (“Paracelsus”)

## REFERÊNCIAS

1. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
2. Coghill DR, Banaschewski T, Nagy P, Otero IH, Soutullo C, Yan B, et al. Long-Term safety and efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: a phase IV, 2-year, Open-Label Study in Europe. *CNS drugs*. 2017; 31(7):625–638.
3. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015; 56(3):345–65.
4. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA, USA: American Psychiatric Publishing; 2013.
5. World Drug Report, 2019. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). United

- Nations publication Sales E No.E.19.XI.8. Stimulants. Vienna: UNODC; 2019.
6. Oxford Reference. Overview Paracelsus (1493-1541) swiss physician [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 28]. Available from: <<https://www.oxfordreference.com/view/10.1093/oi/authority.20110803100304974>>
  7. Rasmussen N. Amphetamine-type stimulants: the early history of their medical and non-medical uses. *Int Rev Neurobiol*. 2015; 120:9-25.
  8. Rasmussen N. America's first amphetamine epidemic 1929-1971: a quantitative and qualitative retrospective with implications for the present. *Am J Public Health*. 2008; 98(6):974-85.
  9. Edeleano L. Ueber einige Derivate der Phenylmethacrylsäure und der Phenylisobuttersäure. *Berichte Dtsch chemischen Gesellschaft*. 1887; 20(1):616-622, jan. 1887.
  10. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015; 135(4):e994-e1001.
  11. Bachmann CJ, Wijlaars LP, Kalverdijk LJ, Burcu M, Schuiling-Veninga CC, Glaeske G, et al. Trends in ADHD medication use in children and adolescents in five western countries, 2005-2012. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017; 27(5):484-93.
  12. Mattos P, Rohde LA, Polanczyk GV. ADHD is undertreated in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012; 34(4):513-516.
  13. Pretus C, Ramos-Quiroga JA, Richarte V, Corrales M, Picado M, Carmona S, Vilarroya O. Time and psychostimulants: opposing long-term structural effects in the adult ADHD brain. A longitudinal MR study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017; 27(12): 1238-47.
  14. Chang Z, Lichtenstein P, Halldner L, D'Onofrio B, Serlachius E, Fazel S, et al. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014; 55(8):878-85.
  15. Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. *Drug Alcohol Depend*. 2014; 0:11-21.
  16. Stahl SM, Grady MM. *Stahl's Illustrated substance use and impulsive disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.
  17. McCowan TJ, Dhasarathy A, Carvelli L. The epigenetic mechanisms of amphetamine. *J Addict Prev*. 2015; (Suppl 1):10.13188/2330-2178.S100001.
  18. Moran LV, Masters GA, Pingali S, Cohen BM, Liebson E, Rajarethinam RP, et al. Prescription stimulant use is associated with earlier onset of psychosis. *J Psychiatr Res*. 2015; 71:41-47.
  19. Chen KK, Schmidt CF. The action and clinical use of ephedrine: An alkaloid isolated from the Chinese drug ma huang. *J Am Med Assoc*. 1926; 87(11):836-42.
  20. Piness G, Miller H, Alles GA. Clinical observations on phenylaminoethanol sulphate. *J Am Med Assoc*. 1930; 94(11):790-91.
  21. Doyle JB, Daniels LE. Symptomatic treatment for narcolepsy. *J Am Med Assoc*. 1931; 96 (17):1370-72.
  22. Carl GP, Turner WD. The Effects of Benzedrine Sulfate (amphetamine sulfate) on Performance in a Comprehensive Psychometric Examination. *J Psychol*. 1939; 8(10):165-216.
  23. Carl GP, Turner WD. A further report on benzedrine sulfate (amphetamine sulfate): Psycho-physical effects, and supplementary results from a fifth experimental group. *J Gen Psychol*. 1940; 22(1):105-91.
  24. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatr*. 1937; 94(3): 577-585.
  25. Molitch M, Eccles AK. The effect of benzedrine sulfate on the intelligence scores of children. *Am J Psychiatr*. 1937; 94(3):587-90.
  26. Snelders S, Pieters T. Speed in the third reich: metamphetamine (Pervitin) use and a drug history from below. 2011; 24(3):686-99.
  27. Jackson CO. The amphetamine inhaler: a case study of medical abuse. *J Hist Med Allied Sci*. 1971; 26(2):187-96.
  28. Kiloh LG, Brandon S. Habituation and addiction to amphetamines. *Br Med J*. 1962; 2(5296):40-43.

29. Ritalin | Cesar [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: <<http://www.cesar.umd.edu/cesar/drugs/ritalin.asp>>.
30. Piper BJ, Ogden CL, Simoyan OM, Chung DY, Caggiano JF, Nichols SD, et al. Trends in use of prescription stimulants in the United States and territories, 2006 to 2016. *PLoS ONE*. 2018; 13(11):e0206100.
31. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: summary of National Findings, NSDUH Series H-48, HHS Publication n. (SMA) 14-4863 [Internet]. Rockville: SAMHSA; 2014 [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUHresultsPDFHTML2013/Web/NSDUHresults2013.pdf>.
32. Kevil CG, Goeders NE, Woolard MD, Bhuiyan S, Dominic P, Kolluru GK, et al. Methamphetamine use and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39(9):1739–46.

Sofia Duarte Soares<sup>1</sup>, Maria Inês Bueno de Andre Valery<sup>1</sup>

## Criptococose pulmonar simulando nódulo pulmonar solitário em transplantado renal tardio

### *Pulmonary cryptococcosis simulating solitary pulmonary nodule in late kidney transplant*

#### 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

**Introdução:** As infecções fúngicas invasivas representam uma importante complicação no transplante de órgãos sólidos. As principais causas, em ordem de frequência, são: *Aspergillus*, *Candida* e *Cryptococcus*. **Relato de caso:** Paciente F.R.S., sexo masculino, 75 anos, transplante renal em 2018, por nefropatia diabética e em uso de ciclosporina, micofenolato e prednisona. Procurou pronto socorro com história de tosse há 03 semanas, com expectoração amarelada e dispnéia com piora progressiva. Referiu perda ponderal de 7 kg em 01 mês e adinamia. À admissão, realizada tomografia de tórax que evidenciou consolidação irregular no segmento lateral do lobo médio direito medindo 35 mm, subpleural, com brônquios de permeio. Iniciada antibioticoterapia com ceftriaxone e claritromicina para a hipótese diagnóstica de pneumonia. Evoluiu sem melhora clínica significativa. Realizada biópsia transtorácica guiada por tomografia computadorizada. O resultado da pesquisa para fungos foi positiva para *Cryptococcus* sp. Iniciado tratamento com anfotericina B lipossomal. **Discussão:** *Cryptococcus neoformans* é uma levedura encapsulada isolada ocasionalmente no meio ambiente. A criptococose geralmente ocorre de forma tardia, entre 12-21 meses após o transplante. A doença pulmonar está entre os principais sítios de infecção do fungo, podendo se apresentar desde uma colonização assintomática até formas graves de pneumonia com insuficiência respiratória. Diagnóstico ideal é a evidência microscópica das leveduras encapsuladas no material. Segundo a Infectious Diseases Society of America a escolha do antifúngico e a duração do tratamento devem ser baseadas no sítio e na severidade da infecção, além do grau de imunossupressão do paciente. Recomenda-se como primeira opção a anfotericina B lipossomal por no mínimo duas semanas. **Conclusão:** A infecção por *Cryptococcus* é uma infecção rara e acomete o imunodeprimido, geralmente de modo tardio. O tratamento recomendado é a anfotericina B lipossomal e em casos leves o tratamento é realizado com o fluconazol.

**Descritores:** Infecções fúngicas invasivas; Criptococose; *Aspergillus*; Candidíase

#### ABSTRACT

**Introduction:** Invasive fungal infections are an important complication of solid organ transplant. The main causes, in order of prevalence, are: *Aspergillus*, *Candida* and *Cryptococcus*. **Case report:** Patient F.R.S., male, 75 years old, with medical history, renal transplant in 2018, due to diabetic nephropathy with maintenance by triple-drug immunosuppression (cyclosporin, mycophenolate and prednisone). He sought care in the emergency department with a history of cough 03 weeks ago, with expectoration and dyspnea. Associated with the symptoms, he reported weight loss of 7 kg in 01 month and adynamia. Upon admission, chest tomography was performed, evidencing an irregular consolidation in the lateral segment of the middle lobe of right lung measuring 35 mm, subpleural. Antibiotic therapy started with ceftriaxone and clarithromycin with hypothesis of pneumonia. It evolved without significant clinical improvement. Transthoracic biopsy guided by CT was performed. The result of the research for fungal was positive for *Cryptococcus* sp. Initiated liposomal amphotericin B treatment. **Discussion:** *Cryptococcus neoformans* is an encapsulated yeast occasionally isolated in the environment. Cryptococcosis usually occurs late, between 12-21 months after transplantation. Pulmonary disease is among the main fungal infection sites, ranging from asymptomatic colonization to severe pneumonia with respiratory insufficiency. The radiological findings are not very specific and include: nodular opacities and masses, and less frequently consolidations. The ideal diagnosis is the microscopic evidence of yeasts encapsulated in the material studied. According to the Infectious Diseases Society of America, choice of antifungal therapy is dependent on site and extent of disease, net state of immunosuppression and severity of illness. Liposomal amphotericin B is preferred therapy for at least 02 weeks. **Conclusion:** *Cryptococcus* infection is a rare infection and affects immunosuppressed, usually late. The recommended treatment is liposomal amphotericin B and in mild cases treatment is performed with fluconazole.

**Keywords:** Invasive fungal infections; Cryptococcosis; *Aspergillus*; Candidiasis

Data de submissão: 03/01/2020

Data de aceite: 11/09/2020

#### Correspondência:

Sofia Duarte Soares

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: sofiauarte.med@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

As infecções causadas por fungos constituem algumas das doenças mais comuns do ser humano, como as dermatofitoses e candidíases de pele. Nos últimos anos, no entanto, as micoses sistêmicas têm aumentado sua incidência e importância, particularmente nos pacientes com doenças neoplásicas e transplantes de órgãos<sup>1-2</sup>.

As infecções fúngicas invasivas compreendem uma importante complicação do transplante de órgãos sólidos e contribuem consideravelmente para a morbimortalidade desses pacientes<sup>3</sup>.

A ocorrência de infecção no transplantado está relacionada a dois fatores: o estado de imunossupressão e a exposição aos comunicantes, em especial aos riscos nosocomiais, desde a instrumentação invasiva até a contaminação hospitalar<sup>4-6</sup>.

Os principais agentes, em ordem de frequência, são *Aspergillus*, *Candida* e *Cryptococcus*. A profilaxia antifúngica diminui significativamente a incidência das infecções por *Aspergillus* e *Candida*, entretanto possui pouco impacto nas causadas por *Cryptococcus*. A incidência geral de criptococose em receptores de transplante de órgãos varia de 0,2% a 5%. Podem corresponder a uma infecção severa com mortalidade entre 33-42%. A alta taxa de mortalidade se deve principalmente à dificuldade e demora do diagnóstico e tratamento, principalmente devido ao fato dessas infecções possuírem uma sintomatologia inespecífica, especialmente nos estágios iniciais da doença<sup>7-9</sup>.

## OBJETIVO

Relatar o caso de um paciente renal transplantado que esteve internado no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, e diagnosticado com criptococose pulmonar.

## MÉTODOS

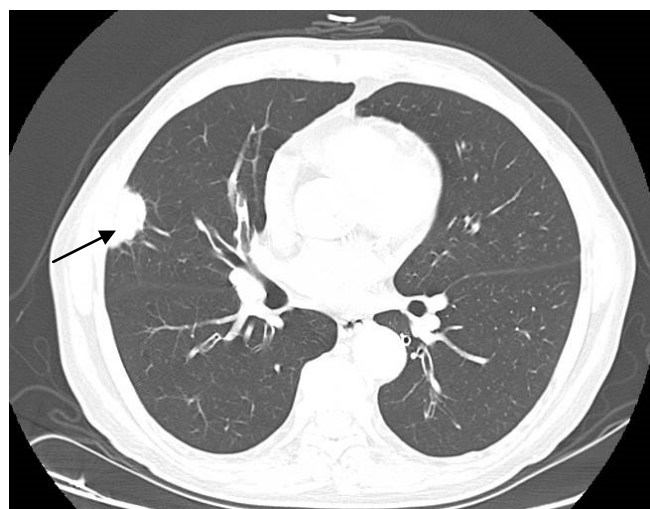
Inicialmente realizou-se pesquisa bibliográfica através da seleção de autores que asseguraram uma fundamentação teórico-metodológica que serviu de arcabouço para

o desenvolvimento do estudo. A metodologia apresentada refere-se a um relato de caso, realizado a partir do prontuário do paciente e dos exames disponíveis.

## RELATO DE CASO

Paciente F.R.S., sexo masculino, 75 anos, motorista, com antecedente de transplante renal em 2018 por nefropatia diabética, tendo por doadora sua esposa, e em uso de ciclosporina, micofenolato e prednisona. Procurou o pronto-socorro com história de tosse há três semanas, expectoração amarelada e dispnéia com piora progressiva. Perda ponderal de 7 kg em um mês e adinamia, porém afebril.

À admissão, realizada tomografia computadorizada de tórax (TC) que evidenciou consolidação irregular no segmento lateral do lobo médio à direita medindo 35 mm, subpleural, com brônquios de permeio (Figura 01). Iniciada antibioticoterapia com ceftriaxone e claritromicina com hipótese diagnóstica de pneumonia.



**Figura 1:** Tomografia computadorizada de tórax realizada à admissão do paciente, mostrando consolidação irregular no lobo médio

Evoluiu sem melhora clínica. Realizada biópsia percutânea transtorácica guiada por TC por suspeita de neoplasia cujo laudo concluiu tratar-se de reação inflamatória crônica granulomatosa com necrose de padrão supurativo. A pesquisa para fungos foi positiva para *Cryptococcus* sp. Iniciado tratamento com anfotericina B lipossomal por duas semanas e mantido com fluconazol.

## DISCUSSÃO

*Cryptococcus neoformans* é uma levedura encapsulada, isolada ocasionalmente no meio ambiente, especialmente em solo contaminado por dejetos de pombos e é adquirido, mais frequentemente, pelo ar inspirado. As infecções criptocócicas mais sérias usualmente ocorrem em indivíduos com imunidade celular defeituosa<sup>10</sup>.

A criptococose costuma ocorrer de forma tardia, entre 12-21 meses após o transplante e manifestar-se como doença do sistema nervoso central ou infecção pulmonar, mas pode afetar vários locais, incluindo pele e tecidos moles, glândula prostática, fígado, rim, ossos e articulações<sup>5,7</sup>. A doença pulmonar varia de colonização ou infecção assintomática a pneumonia grave com insuficiência respiratória. A doença pulmonar isolada pode ocorrer em 33% dos receptores de transplante de órgãos sólidos.

Os achados radiológicos são pouco específicos e incluem: opacidades nodulares e, menos frequentemente, consolidações<sup>11-12</sup>.

Um objetivo importante do diagnóstico de criptococose em receptores de órgãos sólidos é determinar o local e a extensão da doença, pois isso ajuda a ditar a conduta. O diagnóstico ideal é a evidência microscópica das leveduras encapsuladas no material estudado. Investigação adicional pode incluir culturas de materiais como: escarro, lavado broncoalveolar,

urina (preferencialmente após massagem da próstata), líquido cefalorraquidiano e pesquisa da antigenemia para criptococo. A história e o quadro clínico são parâmetros iniciais para o diagnóstico, podendo ser auxiliados por exames laboratoriais e de imagem<sup>7,9,11</sup>.

Não há ensaios clínicos randomizados de tratamento de criptococose em receptores de transplante de órgãos sólidos. Segundo recentes Guidelines da sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA), as opções de tratamento, sua dose e duração variam de acordo com a severidade da doença, imunidade do hospedeiro e o sítio da infecção. A anfotericina B, isolada ou associada a 5-fluorocitosina, e o fluconazol são consideradas drogas de escolha no tratamento desta micose. A anfotericina B é utilizada em associação com a 5-fluorocitosina, em infecções disseminadas<sup>13</sup>.

## CONCLUSÃO

A infecção por *Cryptococcus* é uma infecção rara e acomete o imunodeprimido, geralmente tardiamente. Sendo assim, diante de sintomas respiratórios e sistêmicos inespecíficos além de alterações radiológicas em pacientes transplantados, não se pode deixar de avaliar a possibilidade de infecção por *Cryptococcus*. O tratamento recomendado é a anfotericina B lipossomal e em casos leves o fluconazol.

## REFERÊNCIAS

1. Tang CM, Cohen J. Diagnosing fungal infections in immunocompromised hosts. *J Clin Pathol*. 1992; 45(1):1-5.
2. Hay RJ. Overview of the treatment of disseminated fungal infections. *J Antimicrob Chemother*. 1991; 28 Suppl B:17-25.
3. Silveira FP, Shahid H. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol*. 2007; 45(4):305-320.
4. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. The impact of infection on the outcome of transplantation. *Transpl Proc*. 1991; 23(4):2068-74.
5. First MR. Long-term complications after transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1993; 22(3):477-86.
6. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med*. 1981; 70:405-11.
7. Singh N, Forrest G. AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 4:S192-8.
8. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal

infections among organ transplant recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010; 50(8):1101-11.

9. Fortún J, Martín-Davila P, Moreno S, Barcena R, de Vicente E, Honrubia A, et al. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 52(5):813-9.

10. Denning DW. Epidemiology and pathogenesis of systemic fungal infections in the immunocompromised host. *J Antimicrob Chemother*. 1991; 28 Suppl B:1-16.

11. Mueller NJ, Fishman JA. Asymptomatic pulmonary cryptococcosis in solid organ transplantation: report of four cases and review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2003; 5(3):140-43.

12. Paterson DL, Singh N, Gayowski T, Marino IR. Pulmonary nodules in liver transplant recipients. *Medicine (Baltimore)*. 1998; 77(1):50-58.

13. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(4):710-18.

Dalyane Cristina Martins Machado<sup>1</sup>,  
Gabriela Junqueira Filheiro<sup>1</sup>, Vera  
Lúcia Soibelman<sup>1</sup>, Cilene Carlos<sup>1</sup>

## Síndrome de Cushing secundária a macroadenoma hipofisário

*Cushing syndrome secondary to the hypophysary adenoma*

### 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

O hipercortisolismo (Síndrome de Cushing) é um distúrbio multissistêmico associado a alterações na composição corporal e comorbidades metabólicas. É amplamente dividido em categorias dependentes e independentes do hormônio adrenocorticotrópico. Geralmente apresentam-se com hipertensão, anormalidades metabólicas, distúrbios tromboembólicos, cardiovasculares ou endócrinos. A síndrome de Cushing não tratada, especialmente em casos graves, tem um prognóstico ruim e alta mortalidade, com taxas de sobrevida dos pacientes de apenas 50% após 5 anos, enquanto a doença tratada apresenta um prognóstico muito melhor.

**Descritores:** Hipercortisolismo; Síndrome de Cushing; Adenoma hipofisário

### ABSTRACT

Hypercortisolism (Cushing's Syndrome) is a multisystemic disorder associated with changes in body composition and metabolic comorbidities. It is broadly divided into categories dependent and independent of the adrenocorticotrophic hormone. It usually presents as hypertension, metabolic abnormalities, thromboembolic, cardiovascular, or endocrine disorders. Untreated Cushing's syndrome, especially in severe cases, has a poor prognosis and high mortality, with patient survival rates of only 50% after 5 years while treated disease has a much better prognosis.

**Keywords:** Hypercortisolism, Cushing's syndrome, Pituitary adenoma

Data de submissão: 02/02/2020

Data de aceite: 15/10/2020

### Correspondência:

Gabriela Junqueira Filheiro

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: gabriela.jfilheiro@gmail.com

### Trabalho realizado:

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



## INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) endógena é uma doença endócrina rara causada pelo excesso crônico de cortisol, com uma incidência de 0,7 a 2,4 casos por milhão, anualmente. Ocorre na proporção de 3-5 casos em mulheres para 1 caso em homens. A etiologia da SC pode ser dependente do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) (80% - 85%) ou independente do ACTH (15%-20%). A causa mais comum é o adenoma hipofisário (Doença de Cushing) e, com menos frequência, neoplasias ectópicas secretoras de ACTH<sup>1-4</sup>.

O hipercortisolismo está associado a alterações na composição corporal e comorbidades metabólicas, como dislipidemia, resistência à insulina, diabetes melito, hipercoagulabilidade e hipertensão arterial. As comorbidades causadas pela Doença de Cushing (DC) podem ter um efeito importante na qualidade de vida e quando não tratadas, especialmente em casos graves, têm um prognóstico ruim e alta mortalidade, com taxas de sobrevida de apenas 50% após 5 anos, enquanto a doença tratada apresenta um prognóstico muito melhor. O excesso de mortalidade deriva de complicações cardiovasculares como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, no entanto, diabetes descontrolado e infecções oportunistas também desempenham um papel importante na diminuição da sobrevida do paciente<sup>1,5-10</sup>.

É importante mencionar que, na prática clínica, uma grande variedade de características é referida pelos acometidos. Nos estágios iniciais da doença, podem experimentar muito poucos sintomas. Em alguns pacientes, pode levar anos para encontrar a causa de seu desconforto<sup>11</sup>.

De fato, de acordo com dados do Registro Europeu da Síndrome de Cushing (ERCUSYN), o atraso médio no diagnóstico em pacientes com DC é de 2 anos. O atraso no diagnóstico geralmente leva a sintomas mais pronunciados, que afetam a vida cotidiana, especialmente quando inclui distúrbios psicológicos (como ansiedade ou depressão) ou sintomas inespecíficos, como fadiga. Isso pode interferir nas relações sociais e familiares, bem como no desempenho profissional<sup>8,12</sup>.

As taxas de remissão para DC após cirurgia transesfenoidal variam entre 42 e 90% e são consideravelmente mais baixas nos casos de macroadenoma. A recorrência após cirurgia transesfenoidal inicialmente bem-sucedida pode ocorrer em até 66% dos casos, com uma taxa mais alta nos casos de macroadenoma. Pode-se lançar mão de outras terapias adjuvantes como a irradiação hipofisária<sup>5,13-14</sup>.

## RELATO DO CASO

Paciente feminino, 63 anos, natural e procedente de São Paulo/SP, auxiliar de enfermagem aposentada, deu entrada no pronto-atendimento com queixa de astenia há três meses, associada a edema de membros inferiores e sensação de aumento de volume abdominal. Referia também, que nos últimos vinte dias antes da admissão, apresentou fraqueza do tipo proximal e de piora progressiva. Seu histórico médico pregresso incluía AVCi em 2010, com sequela de hemiparesia em dimídio esquerdo, além de hipertensão arterial há 1 ano, vitiligo e osteopenia. É ex-tabagista (30 anos, cessou há 10 anos). Negava diabetes, porém vinha apresentando descontroles glicêmicos nos últimos meses.

Foi internada para elucidação diagnóstica. Ao exame físico, encontrava-se consciente, orientada, hidratada, normocorada, anictérica, acianótica, afebril, pressão arterial de 145x90 mmHg, frequência cardíaca de 84 bpm, eupneica em ar ambiente. Sem linfonodos palpáveis, presença de leve gibosidade em dorso, além de acantose nigricans em nuca. Ausculta cardíaca com bulhas normorrítmicas e normofonéticas, em 2 tempos, sem sopros. Ausculta pulmonar com murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. Abdome globoso, indolor à palpação, normotimpânico, sem visceromegalias, presença de estrias róseas em flancos bilateralmente. Extremidades normoperfundidas, edema em membros inferiores de 2+/4+, simétrico, pulsos simétricos e regulares e discretas equimoses em extremidades. Apresentava também máculas lineares hiperocrômicas em unhas e hiperpigmentação em região de dorso das mãos (Figura 1). Notava-se discreta desproporcionalidade entre circunferência abdominal e a circunferência dos membros (a primeira maior que a última).



**Figura1:** Máculas lineares hiperocrômicas em unhas e hiperpigmentação em região de dorso das mãos

Apresentava nos exames iniciais:

- Hemoglobina/hematócrito: 13,4g/dl/38,8%
- Leucócitos / eosinófilos: 13070/0%
- Hemoglobina glicosilada: 8,3% mg/dl
- K/Na: 3/141 mg/dL
- Ureia/Creatinina: 53/0,9 mg/dL
- Ca ionizado: 1,11 mg/dL
- Colesterol total / LDL / HDL: 235/142/38 mg/dL
- Triglicerídeos: 411 mg/dL

Na entrada, foi realizada ultrassonografia de abdome total, que mostrou sinais sugestivos de esteatose hepática, e ecocardiogramatranstorácico, cuja conclusão foi: hipertrofia miocárdica concêntrica do ventrículo esquerdo, insuficiência mitral de grau discreto, insuficiência aórtica de grau discreto, e disfunção diastólica do VE grau I, com FE (fração de ejeção) 71%, SIV (septo interventricular) 14mm, TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) 16mm.

No exame físico destacou-se a obesidade centrípeta, com atrofia de extremidades e fraqueza tipo proximal, a presença de estrias e equimoses, a gibosidade e a hiperpigmentação em dorso das mãos e em unhas. Nos exames laboratoriais, evidencia-se a hipocalcemia, eosinopenia, além das disglícemias de início recente, e relato de osteopenia. Com esses achados, aventou-se a hipótese de Síndrome de Cushing, dando-se início à investigação.

As dosagens mostraram:

- Cortisol salivar matinal(< 0,736): 6,44 µg/dL
- Cortisol sérico da manhã (<5): 32,8 µg/dL
- Cortisol sérico da manhã após 0,5 mg de dexametasona 6/6 horas por 2 dias (<5): 48,3 µg/dL
- Cortisol sérico da manhã após 2 mg de dexametasona 6/6 horas por 2 dias (<5): 29,7 µg/dL
- Cortisol urinário de 24 horas (58 - 403): 751,2 µg/24h

Diante da constatação do hipercortisolismo, foi solicitada a dosagem de ACTH sérico, cujo resultado é 194 pg/mL (referência < 46).

Frente ao diagnóstico de hipercortisolismo ACTH-dependente, procedeu-se à ressonância magnética de sela túrcica, a qual evidenciou, após a administração de agente paramagnético, lesão adenohipofisária de localização lateral direita, com diâmetro aproximado de até 1,3 cm, que se caracteriza por realce tardio pelo gadolínio. Havia extensão lateral em direção ao seio cavernoso

direito, ultrapassando a linha intercarotídea lateral. Haste hipofisária com espessura e realce normais, deslocada de maneira discreta para a esquerda.

Também foi realizada tomografia computadorizada de abdome total, na qual se observou glândulas suprarrenais de dimensões aumentadas, contornos lobulados e mínima redução dos coeficientes de atenuação, foi considerada a possibilidade de hiperplasia.

Confirmada a presença de adenoma hipofisário, optou-se inicialmente por tratamento clínico, como uma ponte para a eventual necessidade de intervenção cirúrgica, sendo iniciado cabergolina 0,5 mg/dia e cetoconazol 400 mg/ dia, além de espironolactona 100 mg/dia e enalapril 20 mg/dia.

Com quinze dias de tratamento, paciente retornou ao serviço com piora da fraqueza, dificuldade para deambular, apresentava-se hipocalêmica, com picos de hiperglicemia e hipertensão. Indicou-se internação hospitalar para compensação clínica e avaliação de conduta neurocirúrgica.

Nesse contexto, foi solicitada nova ressonância nuclear magnética de crânio com contraste, que mostrou: parênquima adenohipofisário com realce heterogêneo a custa de lesão expansiva sólida, com impregnação tardia em relação ao restante da glândula, de localização lateral direita medindo aproximadamente 1,3 x 1,7 cm nos maiores diâmetros. Havia extensão aparente aos compartimentos do sulco carotídeo, inferolateral, lateral e posterior do seio cavernoso.

Considerando-se a manutenção dos sintomas e da lesão hipofisária no exame de imagem, decidiu-se pela abordagem neurocirúrgica para a ressecção da mesma. Foi realizada ressecção transesfenoidal incompleta do macroadenoma, devido à localização próxima à carótida.

O exame anátomo-patológico da lesão evidenciou adenoma hipofisário.

A imuno-histoquímica do tecido apresentava:

- ACTH: + mais de 95%
- FSH: negativo
- GH: + 60%
- Ki 67: 1% das células
- Prolactina: negativo
- LH: negativo

Paciente evoluiu no pós-operatório com resolução da hipocalcemia, melhora dos controles glicêmicos e pressóricos, tendo sido a cabergolina

mantida na dose de 0,5 mg/dia e o cetoconazol 600 mg/ dia, visto que a lesão não pôde ser completamente ressecada.

Paciente iniciou programação de radioterapia como conduta complementar à cirúrgica para redução do adenoma.

Com essas intervenções terapêuticas, a paciente conseguiu retornar ao seu estado funcional, com melhora importante da sintomatologia apresentada.

## CONCLUSÃO

Apesar de ser uma entidade mais rara na prática clínica e ter atraso no diagnóstico, a importância da identificação da síndrome de Cushing se faz pela necessidade da instituição de um

tratamento efetivo, devido a sua maior associação com outras comorbidades e com isso, maior morbimortalidade.

Além do aumento do risco cardiovascular, deve-se levar em consideração o efeito de redução na qualidade de vida de tais pacientes, que podem afetar inclusive suas interações sociais. É essencial realizar avaliações periódicas ao longo da vida para gerenciar adequadamente as comorbidades persistentes, a fim de melhorar o resultado para o paciente.

Por se apresentar com um quadro clínico variado, os médicos devem estar atentos e considerar a hipótese de hipercortisolismo como causa dos sintomas, evitando assim o subdiagnóstico e a falta de tratamento adequado.

## REFERÊNCIAS

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006; 367(9522):1605-17.
2. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feld-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):117-123.
3. Lanzino G, Maartens NF, Laws ER. Cushing's case XLV: Minnie G. *J Neurosurg*. 2002;97(1):231-34.
4. Dall'Asta C, Santambrogio L, Castellani M, Ambrosi B. Difficulties in diagnosis and treatment of ectopic ACTH-producing tumors of the chest. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21(1):149-51.
5. Carroll TB, Findling JW. The diagnosis of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11(2):147-53.
6. van Haalen FM, Broersen LH, Jørgensen JO, Pereira AM, Dekkers OM. Management of endocrine disease: mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172(4):R143-9.
7. Wagner J, Langlois F, Lim DS, McCartney S, Fleseriu M. Hypercoagulability and risk of venous thromboembolic events in endogenous Cushing's syndrome: a systematic meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2019; 9:805.
8. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(12):5593-602.
9. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med*. 1952; 13(5):597-614.
10. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(6):2277-84.
11. Santos A, Webb SM. Coping with Cushing's syndrome: the patients perspectives. In: Laws ER, Pace L, (Ed). *Cushing's Disease an Often Misdiagnosed and Not so Rare Disorder*. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2017. p.170-85.
12. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165(3):383-92.
13. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(5):1526-40.
14. Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Diagnosis of endocrine disease: the role of the desmopressin test in the diagnosis and follow-up of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2018; 178(5):R201-14.

Camila Fernandes Assis<sup>1</sup>, Júlia Lufiza de Miranda Murad<sup>1</sup>, Vera Lúcia Soibelman<sup>1</sup>

## Rabdomiólise induzida pela vacina da febre amarela em paciente com doença de McArdle

*Rhabdomyolysis induced by the yellow fever vaccine in a patient with McArdle's disease*

### Relato de Caso e Revisão de Literatura

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

### RESUMO

Glicogenoses são doenças genéticas relacionadas ao armazenamento do glicogênio. A doença de McArdle (Glicogenose do Tipo V) é uma miopatia metabólica. As manifestações clínicas mais comuns constituem na intolerância ao exercício, fenômeno de "second wind", câimbras e mialgias. O fenômeno do "second wind", manifestado durante o teste de caminhada por 12 minutos é patognomônico da doença. O aumento da CPK, associado à intolerância a realização de exercícios físicos deve levantar a suspeita de uma miopatia metabólica. Não existe tratamento definitivo para esta afecção. As propostas terapêuticas visam aumentar a resistência à fadiga muscular. Apresenta-se um caso clínico de doença de McArdle, cujo diagnóstico foi obtido após episódio de rabdomiólise e insuficiência renal aguda, induzida por vacinação contra febre amarela.

**Descritores:** Doença de depósito de glicogênio tipo V; Miopatia; Doença de McArdle; Fraqueza muscular.

### ABSTRACT

Glycogenoses are genetic diseases related to glycogen storage. McArdle's disease (Glycogenosis Type V) is a metabolic myopathy. The most common clinical manifestations are exercise intolerance, second wind phenomenon, cramps and myalgia. The second wind phenomenon, manifested during the 12-minute walk test, is pathognomonic of the disease. Increased CPK associated with intolerance to exercise should raise the suspicion of metabolic myopathy. There is no definitive treatment for this condition. Therapeutic proposals aim to increase resistance to muscle fatigue. We present a clinical case of McArdle disease, diagnosed after rhabdomyolysis and acute renal failure induced by vaccination against yellow fever.

**Keywords:** Glycogen Storage Disease Type V; Myopathy; Muscle Weakness.

Data de submissão: 07/01/2020

Data de aceite: 29/10/2020

#### Correspondência:

Camila Fernandes Assis

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: camila.feras@hotmail.com

#### Trabalho realizado:

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



## INTRODUÇÃO

A doença de McArdle (Glicogenose do Tipo V) é uma miopatia metabólica, de transmissão autossômica recessiva, composta por mutações no gene PYGM localizado no cromossomo 11q13. Possui uma prevalência estimada em 1:100.000-1:167.000. Há um comprometimento na codificação da enzima miofosforilase do músculo esquelético. A ausência dessa enzima provoca o bloqueio do metabolismo do glicogênio muscular e da formação do ATP, gerando seu acúmulo e déficit energético<sup>1-3</sup>.

As manifestações clínicas mais comuns constituem na intolerância ao exercício, principalmente durante seus primeiros minutos, fenômeno de “*second wind*”, câimbras e mialgias. A época de início das queixas é na adolescência ou na idade adulta<sup>2-3</sup>. O comprometimento muscular grave manifesta-se por episódios de rabdomiólise, mioglobinúria e insuficiência renal aguda, por vezes, sendo necessária terapia de substituição renal (TSR).

Apresenta-se aqui um caso clínico de doença de McArdle, cujo diagnóstico foi feito após episódio de rabdomiólise e insuficiência renal aguda, induzida por vacinação contra febre amarela.

## RELATO DO CASO

Paciente, V.J.D.S, masculino, 35 anos, pardo, natural e procedente de São Paulo, compareceu ao ambulatório de Moléstias Infecciosas (MI) do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, em 05/04/18. Referia que em 17/02/18 procurou posto de saúde próximo à sua residência para aplicação da vacina contra febre amarela. Cinco dias após a vacinação, notou escurecimento da urina (coloração marrom), quadro de dor abdominal difusa, pele amarelada e falta de ar em repouso. Negava contato com enchentes e febre.

Na ocasião procurou assistência médica em outra Instituição, onde foi evidenciado o aumento de creatino-fosfoquinase-CPK (valor superior a 5.000), insuficiência renal aguda (ureia 213, creatinina 9, potássio 5.4, com padrão de lesão renal intrínseca por rabdomiólise) e hepatite aguda (TGO 146, TGP 358). Foi feita a hipótese diagnóstica de reação à vacina da febre amarela. Permaneceu hospitalizado durante 20 dias, quando necessitou realizar terapia renal substitutiva. Após esse período, evoluiu com recuperação da função renal (ureia 56, creatinina 1.5, potássio 4.4), diminuição das transaminases (TGO 31, TGP 40), redução sem normalização da CPK (1389), e recebeu alta do serviço em 18/03/18. (Tabela 1)

**Tabela 1:** Exames laboratoriais na admissão e na alta hospitalar

Exames laboratoriais	Admissão hospitalar	Alta hospitalar
Hemoglobina (VN: 13-18)	13,8	8,3
Hematócrito (VN: 40-52%)	42,8	23,9
Leucócitos (VN 4.000-11.000)	11.300	7300
Plaquetas (VN: 150.000-400.000)	250.000	212.000
Na/K (VN: 135-145/ 3.5-5.1)	138/5,4	139/4,4
Creatinina (VN: 0.8-1.2)	9,0	1,5
Ureia (VN: 17-43)	213	56
TGO/TGP (VN: 13-39/ 0-50)	146/358	31/40
CPK (VN: 0-171)	>5.000	1389

**Na:** Sódio; **K:** Potássio; **TGO:** Transaminase glutâmica oxalacética; **TGP:** Transaminase glutâmica pirúvica; **CPK:** Creatinofosfoquinase; **VN:** Valor de normalidade

Apresentava como comorbidades obesidade grau III, asma brônquica desde a infância. Negava uso de medicações contínuas. História familiar de pais consanguíneos (pais são primos de 1º grau). Negava história familiar de doenças musculares e autoimunes.

Questionado a respeito de presença de outros sintomas, informou que desde a infância apresentava quadro de fraqueza de membros inferiores, fadiga e travamento de grupos musculares ao realizar exercícios (principalmente da região proximal de membros inferiores), dispneia aos

esforços e episódios intermitentes de alteração da coloração da urina (mais escura). Além disso, relatou dificuldade para iniciar exercícios físicos extenuantes, com melhora após algum tempo de realização dos mesmos. Paciente negava lesões cutâneas, perda de peso, febre, artrite ou lesões em cavidade oral.

No momento da nova consulta, encontrava-se com dor a palpação abdominal em região epigástrica e mucosa hipocoradas. Apesar da normalização das transaminases e recuperação da função renal, mantinha níveis de CPK elevados (superiores a 1.000). Foi optado por encaminhamento do paciente ao ambulatório de neurologia para investigação etiológica de miopatia, e recebendo alta do serviço de moléstias infecciosas. (Tabela 2)

**Tabela 2:** Evolução dos níveis de CPK no ano de 2018

Exame	Período	Resultado
CPK (VN: 0-171)	18/03	1389
	10/06	1499
	26/07	5149
	14/08	1033

**CPK:** Creatinofosfoquinase; **VN:** Valor de normalidade

**Tabela 3:** Resultados laboratoriais complementares

Exame	Resultado	Exame	Resultado
FAN	Reagente –nuclear pontilhado grosso 1/160	Urina I	Proteína negativa Hemácias 8.000 Leucócitos 5.000
Fator reumatoide	Não reagente	C3/C4	161/43
Anti-Jo1	Não reagente	VHS	74
Anti-Ro	Não reagente	TGO/TGP	45/40
Anti-La	Não reagente	Creatinina	0,9
Anti-DNA	Não reagente	Ureia	29
Anti-Sm	Não reagente	TSH/T4l	2,5/1,35
Anti-RNP	Não reagente	CPK	1749
Anti-SCL70	Não reagente	Mioglobina	298
Anti-HBV	Não reagente	Anti-HIV	Não reagente
Anti-HCV	Não reagente	Eletroneuromiografia	Normal

**FAN:** Fator anti-nuclear; **Anti-HBV:** Anticorpos para vírus da hepatite B; **Anti-HCV:** Anticorpos para vírus da hepatite C; **C3/C4:** Fração C3 e C4 do sistema complemento; **VHS:** Velocidade de hemossedimentação; **TGO:** Transaminase glutâmica oxalacética; **TGP:** Transaminase glutâmica pirúvica; **CPK:** Creatinofosfoquinase; **Anti-HIV:** Anticorpos anti-HIV 1 e 2; **VN:** Valor de normalidade

Paciente foi atendido no ambulatório de triagem da neurologia em 18/06/18. Após consulta inicial, foi encaminhado ao ambulatório de doenças neuromusculares, onde foram pedidos exames complementares para investigação de doenças miopáticas (auto-anticorpos, sorologias para as principais hepatites virais, HIV, RNM de músculos, eletroneuromiografia dos quatro membros e biópsia muscular). Ao exame físico, nesse momento, não apresentava alterações neurológicas, com grau de força preservado em todos os membros e grupos musculares, mas queixava-se de manutenção da coloração escura da urina, fraqueza e travamento de membros inferiores ao realizar atividades físicas e, dispneia aos médios esforços. Feita a hipótese diagnóstica de miopatia metabólica.

A biópsia de bíceps esquerdo foi realizada em 20/08/18. Após a realização do procedimento foi encaminhado à reumatologia, para complementação diagnóstica. Solicitados exames laboratoriais para avaliação de causas autoimunes de miopatia e função tireoidiana, ambos com valores dentro da normalidade. (Tabela 3)

Retornou ao ambulatório da neurologia em 24/09/18, com o seguinte resultado da biópsia muscular: padrão miopático vacuolar sugestivo de glicogenose tipo V e, deficiência na marcação para miofosforilases (doença de McArdle). Para tratamento e acompanhamento, foi orientado a evitar jejum e exercícios extenuantes, realizar treino aeróbico de baixa intensidade e longa duração e ingerir sucralose antes da realização de atividades físicas. Paciente seguiu em acompanhamento com equipe multidisciplinar: medicina do esporte, nutrição, neurologia, fisioterapia e reumatologia.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Miopatias são doenças dos músculos esqueléticos em que há um defeito primário estrutural ou funcional envolvendo o músculo, excluindo doenças do sistema nervoso central, periférico e placa motora<sup>4</sup>.

O grupo das miopatias metabólicas inclui as miopatias causadas por alterações no metabolismo do glicogênio, disfunção mitocondrial ou de canais iônicos (canalopatias). São doenças com manifestações clínicas precoces, com espectro variado, indo de casos leves a graves, com comprometimento da musculatura respiratória, de evolução crônica ou sob a forma de surtos agudos, recorrentes e reversíveis de fraqueza muscular, intolerância aos exercícios, câimbras e mioglobínúria<sup>5</sup>.

O glicogênio é o principal polissacarídeo de reserva energética das células animais, com grande concentração nos músculos esqueléticos. A via da glicogenólise, através da degradação dos grânulos, oferece energia para contração muscular. A deficiência de enzimas envolvidas na degradação deste polissacarídeo pode resultar em defeito metabólico que leva ao surgimento de doenças genéticas relacionadas ao armazenamento do glicogênio, conhecidas como glicogenoses. Dependendo do tipo de defeito enzimático do órgão afetado, da idade em que ocorrerão as manifestações clínicas da doença e da severidade dos sintomas, as glicogenoses podem ser classificadas em 13 tipos diferentes<sup>6</sup>.

A glicogenose tipo V, também conhecida como doença de McArdle, é uma doença rara, de prevalência estimada de 1:100.000-1: 167.000, descrita pela primeira vez em 1951, pelo pesquisador de mesmo nome. É uma doença genética, de

herança autossômica recessiva, causada por uma mutação genética, que leva à deficiência na enzima miofosforilase. A miofosforilase é a enzima responsável pela degradação do glicogênio do músculo esquelético, para fornecimento de glicose para contração das muscular<sup>7-9</sup>.

As manifestações clínicas geralmente surgem ainda na infância, mas devido à raridade da doença, o diagnóstico geralmente é feito na idade adulta<sup>9</sup>. O quadro clínico é caracterizado por uma fadiga excessiva após a realização de atividades físicas, câimbras e episódios de mioglobínúria após a realização de exercícios<sup>7</sup>. Contraturas musculares durante exercícios físicos intensos podem levar a danos musculares graves, que causam episódios de rabdomiólise com mioglobínúria.

O fenômeno do “*second wind*”, manifestado durante o teste de caminhada por 12 minutos é patognomônico da doença. Durante este teste, ocorre o surgimento dos sintomas típicos da doença (fraqueza e fadiga), associado ao aumento da frequência cardíaca, com melhora de todos os sintomas após 7-8 minutos do teste<sup>3</sup>.

No caso relatado, o paciente queixava-se de episódios de fraqueza muscular, principalmente da musculatura proximal dos membros inferiores, desde a infância, com dificuldade para realização de atividades físicas, câimbras e episódios de mudança na coloração da urina após esforços físicos, quadro este típico e compatível com a apresentação clínica da doença. Não há relato no caso da realização do teste de 12 minutos, mas o paciente referia uma dificuldade para iniciar os exercícios, com melhora da fadiga após algum tempo de realização dos mesmos, quadro que pode ser compatível com o fenômeno do “*second wind*”.

O aumento da CPK, associado à intolerância para realizar exercícios físicos deve levantar a suspeita de miopatia metabólica. A avaliação clínica, com a realização do teste de caminhada de 12 minutos, é essencial para o diagnóstico, visto que o fenômeno do “*second wind*” está presente em todos os pacientes com diagnóstico de doença de McArdle<sup>3</sup>.

A rabdomiólise é um processo de destruição muscular com manifestações clínicas variáveis, que se caracteriza por necrose muscular, com liberação para a circulação de constituintes musculares, entre eles a mioglobina. Manifesta-se com mialgia, fraqueza muscular e mudança na coloração da urina, que se torna mais escurecida. Pode variar de doença assintomática até insuficiência renal aguda<sup>10</sup>.

Além de atividades físicas extenuantes, existem outras causas que podem desencadear episódios de agudização da doença, causando rabdomiólise e em casos mais graves, insuficiência renal aguda. Entre essas causas estão o uso de estatinas, ezetimibe, anestésicos inalatórios e relaxantes musculares<sup>2,8</sup>.

Segundo o Ministério da Saúde, a definição de caso com doença viscerotrópica aguda secundária à vacina da febre amarela, é feita a partir do surgimento de sintomas de 1-15 dias após a vacinação, pela presença de:

- Febre e mais 1 dos sintomas: náuseas e vômitos, dor abdominal, astenia, mialgia, artralgia, dispneia, cefaleia, com duração superior ou igual a 48 horas, ou

- Febre e mais 1 dos sintomas: náuseas e vômitos, dor abdominal, astenia, mialgia, artralgia, dispneia, cefaleia, independente da duração, na presença de 1 dos seguintes sinais: hipotensão, choque, icterícia, hemorragia.

Define-se, como caso suspeito de doença viscerotrópica aguda grave, os indivíduos com o quadro descrito acima, na presença de 1 ou mais dos seguintes sinais:

- Icterícia;
- Disfunção hepática;
- Insuficiência renal;
- Taquicardia ou bradicardia;
- Rabdomiólise (CPK elevada > 5 vezes acima do valor normal);
- Dificuldade respiratória;

Trombocitopenia; coagulação intravascular disseminada;

- Hipotensão arterial; miocardite
- Hemorragia.

Não há na literatura casos descritos de rabdomiólise em pacientes com a doença de McArdle secundário à vacinação. O vírus da febre amarela é sabidamente um vírus causador de lesão muscular. Acredita-se que neste caso, devido ao potencial miotóxico do vírus, este tenha sido o deflagrador da lesão muscular com insuficiência renal apresentado pelo paciente.

Durante a investigação da fraqueza muscular é necessária a realização de vários exames complementares para auxiliar no diagnóstico. Entre eles, eletroneuromiografia, ressonância nuclear magnética e biópsia muscular. A eletroneuromiografia de repouso não costuma apresentar

alterações, assim como no caso relatado. Já a realização de eletroneuromiografia durante a realização de exercícios anaeróbicos demonstra ausência de atividade elétrica. A espectroscopia por ressonância magnética de fósforo mostra ausência de acidificação citoplasmática e excessiva redução da fosfocreatina durante a realização de exercícios anaeróbicos.

O diagnóstico definitivo da doença de McArdle exige a realização de biópsia muscular ou pesquisa de mutações genéticas no gene da miofosforilase. A biópsia muscular evidencia depósitos subsarcolêmicos de glicogênio entre as miofibrilas e ausência de atividade da miofosforilase. As técnicas de biologia molecular tornaram possível o diagnóstico através da pesquisa das principais mutações no gene que codifica a miofosforilase<sup>1</sup>.

A fraqueza muscular é um sintoma comum a várias doenças. Na investigação de quadros com este sintoma, deve-se avaliar a presença de lesões cutâneas associadas e auto-anticorpos (dermatomiosite e polimiosite); outros sintomas sistêmicos como dor abdominal, náuseas, vômitos (porfiria cutânea intermitente), trauma muscular, convulsões, uso de medicações e drogas lícitas e ilícitas (uso de anestésicos causando hipertermia maligna, venenos de cobra, heroína e álcool) e, avaliação de endocrinopatias. Todas essas condições são diagnósticos diferenciais de quadros de miopatia metabólica<sup>7</sup>.

Não existe tratamento definitivo para esta patologia. As propostas terapêuticas visam o aumento a resistência à fadiga muscular, através da oferta de substratos metabólicos aos músculos: frutose, glicose; orientações para a prática de exercícios físicos submáximos, evitando a realização de atividades extenuantes. Orientar o paciente e equipe sobre a possível ocorrência de rabdomiólise e mioglobulinúria, que podem causar quadros de insuficiência renal aguda, com necessidade de terapia renal substitutiva. Mesmo com a possibilidade de manifestações mais severas e de complicações agudas graves, a sobrevida dos pacientes portadores da doença de McArdle não costuma ser diferente da sobrevida média da população em geral<sup>11</sup>.

Apesar da raridade, é importante que os médicos e profissionais de saúde conheçam esta condição, pois o diagnóstico precoce e a adoção de medidas específicas para a doença podem melhorar a qualidade de vida do paciente e evitar complicações graves, como síndrome compartimental, rabdomiólise e insuficiência renal aguda<sup>3</sup>.



## REFERÊNCIAS

1. Costa R, Castro R, Costa A, Taipa R, Vizcaíno R, Morgado T. McArdle disease presenting with rhabdomyolysis and acute kidney injury. *Acta Med Port.* 2013; 26(4):463-66.
2. Scalco RS, Chatfield S, Godfrey R, Pattni J, Ellerton C, Beggs A et al . From exercise intolerance to functional improvement: the second wind phenomenon in the identification of McArdle disease. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2014; 72(7):538-41.
3. Lorenzoni PJ, Silvado CE, Scola RH, Luvizotto M, Werneck LC. McArdle disease with rhabdomyolysis induced by rosuvastatin: case report. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2007; 65(3b):834-37.
4. Barohn RJ. Miopatia - Generalidades [Monografia]. São José do Rio Prêto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2000.
5. Reed UC. Doenças neuromusculares. *J Pediatr.* 2002; 78(Supl 1):S89-S103.
6. Carlos CS, Oliveira VF, Saraiva LG, Dornelas PG, Corrêa JA, Costa AM, et al. Glicogenoses: uma revisão geral. *Biosci J.* 2014; 30(5):1598-1605.
7. Levy JA, Gaglioti SM, Cavalieri MJ, Pereira JR. Doença de McArdle: registro de caso. *Arq Neuropsiquiatr.* 1980; 38(4):411-14.
8. Amaral VF, Martins AA. Quando a preguiça é sinônimo de doença - um caso de doença de McArdle. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2016; 11(38):1-6.
9. Guimas A, Rocha SM, Ribeiro R, Correia JA. Doença de McArdle: revisão de seis casos [resumo]. In: 20º Congresso Nacional de Medicina Interna [evento na Internet]. 2014 mar 12. Madeira, Portugal. [citado 2020 Nov 10]. Disponível em: [https://www.spmi.pt/20congresso/resumos\\_aceites\\_consulta.php?id=CO-07-06](https://www.spmi.pt/20congresso/resumos_aceites_consulta.php?id=CO-07-06).
10. Moniz MS, Mascarenhas MI, Escobar C, Nunes P, Abadesso C, Loureiro H, et al. Rabdomiólise como manifestação de uma doença metabólica: relato de caso. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017; 29(1):111-114.
11. Oliveira G, Ferraz C, Coutinho P, Couto HS, Sousa C, Rainho AD, et al. Doença de McArdle: caso clínico. *Acta Pediatr Port.* 2006; 37(4):165-67.

Patrícia Weiber Schettini Figueiredo<sup>1</sup>,  
José Francisco de Mattos Farah<sup>1</sup>

## Drenagem percutânea de hematoma subcapsular hepático pós colecistectomia laparoscópica

*Percutaneous drainage of hepatic subcapsular hematoma after laparoscopic cholecystectomy*

### Relato de Caso e Revisão de Literatura

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

### RESUMO

A colecistectomia laparoscópica é atualmente o método padrão-ouro para tratamento de colelitíase sintomática. As complicações ocorrem em 2 a 6% dos pacientes e em apenas 1% dos casos ocorre o hematoma subcapsular hepático. Revisados 21 casos na literatura e relatado caso de hematoma subcapsular hepático pós colecistectomia laparoscópica. **Relato de caso:** Hematoma subcapsular hepático pós colecistectomia laparoscópica eletiva tratado com sucesso por drenagem percutânea guiada por ultrassonografia. **Discussão:** O hematoma subcapsular hepático apresenta-se clinicamente nas primeiras 24 horas ou mais tardiamente. Seu tamanho, clínica e comorbidades do paciente são decisivos para decidir o método de tratamento. **Conclusão:** A drenagem percutânea guiada por ultrassonografia é um método útil, pouco invasivo e seguro para o tratamento da complicação.

**Descritores:** Colecistectomia; Colecistectomia laparoscópica; Complicações pós-operatórias; Radiologia intervencionista

### ABSTRACT

Laparoscopic cholecystectomy is currently the gold standard method for treating symptomatic cholelithiasis. Complications occur in 2 to 6% of patients and in only 1% of cases, subcapsular hepatic hematoma occurs. Few cases have been reported in the literature. This paper summarizes all 21 reported cases about ISH after LC. **Case report:** Subcapsular hepatic hematoma after elective LC successfully treated by percutaneous drainage under ultrasound guidance. **Discussion:** The hepatic subcapsular hematoma manifest clinically in the first 24 hours or later. Its size, clinic and patient comorbidities are decisive in deciding the treatment method. **Conclusion:** Percutaneous drainage under ultrasound guidance is a useful, minimally invasive and safe method for the treatment of ISH.

**Keywords:** Cholecystectomy; Cholecystectomy laparoscopic; Postoperative complications; Radiology interventional

Data de submissão: 08/01/2020

Data de aceite: 16/11/2020

### Correspondência:

Patrícia Weiber Schettini Figueiredo

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

Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: pwschettini@hotmail.com

### Trabalho realizado:

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

## INTRODUÇÃO

Desde a segunda metade do século XIX, a remoção da vesícula biliar é o tratamento mais comum para cálculos biliares sintomáticos. A colecistectomia laparoscópica (CL) foi realizada pela primeira vez em 1985, na Alemanha. É atualmente o método padrão-ouro. O trabalho realizado em 1991 pelo Southern Surgeons Club mostrou um número menor de complicações cirúrgicas, além de mortalidade reduzida, no caso de procedimentos cirúrgicos por vídeo. As complicações da CL ocorrem em 2 a 6% dos pacientes e incluem lesão iatrogênica do ducto biliar, sangramento pós-operatório, danos a estruturas adjacentes e infecções. Sangramento, como o hematoma subcapsular hepático (HSH), é extremamente raro e observado em menos de 1% entre as complicações. São possíveis fatores causais de HSH: trauma hepático iatrogênico, anti-inflamatório não esteroidal, anticoagulantes, hemangioma hepático e variações anatômicas do sistema vascular hepático. Até o momento, existem poucos casos relatados na literatura, tem assim, uma limitação de diagnóstico e tratamento<sup>1-6</sup>.



**Figura 1:** Tomografia computadorizada de abdome na admissão do paciente

Em 5 dias, o paciente já apresentava completa melhora clínica e laboratorial. AngioTC de abdômen com redução do HSH 11,2 x 8,6 cm, dreno bem locado e excluídos pseudoaneurismas (Figura 3). Optado por nova punção percutânea com débito de 30 ml de líquido hemático. Alocado outro dreno e realizada infusão de Alteplase (r-TPA) por 3 dias consecutivos pelos drenos para otimizar drenagem de coação.

## RELATO DE CASO

Paciente masculino, 56 anos, portador de diabetes *mellitus* (DM) tipo 2, submetido a colecistectomia laparoscópica por colelitíase sintomática, em serviço externo. Relata que no 13º dia pós-operatório, apresentou dor em hipocôndrio direito (HCD) associado a desconforto respiratório. Buscou pronto-socorro externo, e foi diagnosticado com tromboembolismo pulmonar (TEP). Permaneceu internado por 2 dias com anticoagulação plena e recebeu alta hospitalar com rivaroxabana. No primeiro dia pós-alta, buscou nosso serviço com dor intensa em HCD, sinais vitais estáveis. Submetido a angiotomografia computadorizada (angioTC) de tórax, que excluiu tromboembolismo pulmonar (TEP), e tomografia computadorizada (TC) de abdome, que evidenciou volumosa formação heterogênea subcapsular no lobo hepático direito, que media 14,8 x 9,8 cm (Figura 1).

Uma vez que o paciente apresentava estabilidade hemodinâmica, optou-se por iniciar antibioticoterapia (ceftriaxone + metronidazol) e foi realizada drenagem percutânea guiada por ultrassonografia (US). Procedimento realizado com sucesso, com débito imediato de 400 ml de material hemático “velho” fétido (cultura: *E. Coli* MultiS) (Figura 2).

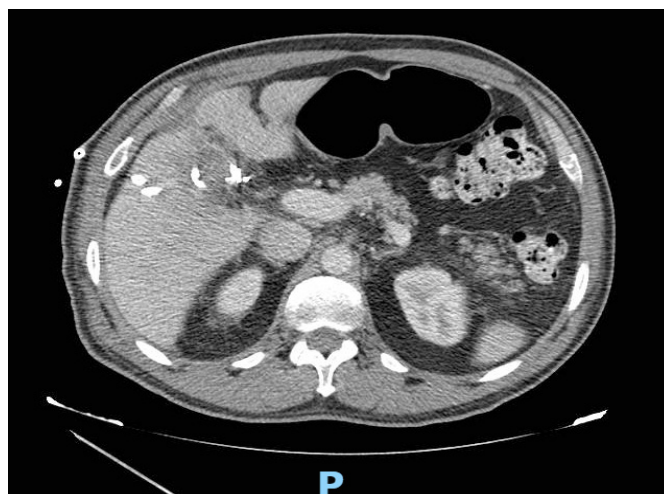


**Figura 2:** Material coletado em punção percutânea guiada por US

Controle de imagem com nova TC de abdome (Figura 4) com redução de HSH 7,8 x 5,6 x 2,8 cm. Alta hospitalar após 10 dias da readmissão para acompanhamento ambulatorial. Realizou tomografia de controle e retirada do dreno após 3 semanas. Não ocorreu recidiva de sangramento ou complicações no seguimento por 3 meses.



**Figura 3:** Tomografia computadorizada 5 dias após a primeira punção percutânea



**Figura 4:** Tomografia computadorizada 5 dias após a segunda punção percutânea

## REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura de 1994 a 2019, com um total de 18 artigos que relatavam 21 relatos de HSH pós colecistectomia laparoscópica (Tabela 1). Os dados pesquisados foram: sexo dos pacientes, idade, fatores associados, localização do hematoma, tempo para manifestação, sintomas, tratamento instituído e desfecho do caso. Todos, com exceção do relato deste trabalho, eram pacientes do sexo feminino, com idade variando de 23 a 79 anos. O total de 59,09% dos pacientes faz uso de anti-inflamatório não esteroides (AINE) para controlar a dor pós operatória. Os hematomas estavam localizados majoritariamente no lobo direito do fígado

e alguns se estendiam para o lobo esquerdo. Apenas um caso rompeu no diagnóstico e em dois foi encontrado laceração da cápsula hepática (um também utilizou AINE). O intervalo de tempo para diagnosticar o HSH variou de 02 horas a 06 semanas. Eles foram diagnosticados com maior frequência (36,36%) dentro de um dia após a CL. Em 81,8% dos casos havia dor abdominal. Metade dos pacientes apresentou instabilidade hemodinâmica. Todos sobreviveram, a maioria permaneceu de uma a duas semanas após a readmissão. A maior permanência hospitalar foi de até 31 dias após a reoperação.

**Tabela 1:** Revisão de Literatura: Relatos de hematoma subcapsular hepático pós colecistectomia de 1994 a 2019

Ano da publicação	Sexo	Idade	Fatores associados	Local do hematoma	Tempo do hematoma	Sintomas	Tratamento	Desfecho
Caso relatado no artigo atual	Masculino	56	AINE, enoxaparina (80mg/dia) para tratamento de TEP	Lobo hepático direito	18 dias pós CL	Dor em hipocôndrio direito	Drenagem percutânea guiada por US, duas vezes	Alta após 10 dias da readmissão
2019 <sup>7</sup>	Feminino	79	Vazamento do coto do ducto cístico devido à colocação inadequada do clipe, variação do tronco celíaco	Hematoma grande no leito da vesícula biliar que se estende para a goteira paracólica direita	1 dia pós CL	Dor em hipocôndrio direito, choque hipovolêmico	Embolização da artéria hepática direita, drenagem percutânea guiada por US	Alta após 1 mês da cirurgia
2019 <sup>8</sup>	Feminino	32	AINE (Cetorolaco de trometamina)	Lobo hepático direito	3 dias pós CL	Dor em hipocôndrio direito, choque hipovolêmico	Laparoscopia	Alta 10 dias após a abordagem laparoscópica
2017 <sup>9</sup>	Feminino	34	Enoxaparina (40mg) no perioperatório como profilaxia de tromboembolismo venoso	Leito vesicular envolvendo lobos hepáticos direito e esquerdo	2 h pós CL	Dor severa em ombro direito e hipocôndrio direito, dor abdominal, choque hipovolêmico	Laparoscopia	Alta após 4 dias da laparoscopia. Readmitida 2 vezes em 2 semanas devido dor.



2015 <sup>10</sup>	Feminino	25	Sem causa identificada	Lobo hepático direito	1 dia pós CL	Choque hipovolêmico.	Laparotomia, evacuação do hematoma	Alta após 13 dias da laparotomia
2015 <sup>11</sup>	Feminino	60	Sem causa identificada	Lobo hepático direito	6 dias pós CL	Dor em hipocôndrio direito, náusea, febre	Drenagem percutânea guiada por US	Alta após 18 dias da readmissão
2014 <sup>12</sup>	Feminino	68	AINE (Cetorolaco de trometamina)	Lobo hepático direito	7 dias pós CL	Astenia, fraqueza e dispnéia aos médios esforços	Tratamento conservador	Alta após 6 dias da readmissão
2012 <sup>13</sup>	Feminino	77	Cumarínico (anticoagulação)	Lobo hepático direito	6 semanas pós CL	Dor em hipocôndrio direito	Embolização seletiva do vaso sangrante, drenagem percutânea guiada por US	Recuperação sem intercorrências
2011 <sup>14</sup>	Feminino	25	Laceração da cápsula	Lobo hepático direito se estendendo para lobo esquerdo	2 dias pós CL	Dor em hipocôndrio direito, queda do nível de hemoglobina	Exploração laparoscópica, drenagem do derrame pleural direito foi tratado com um cateter pleural pigtail;	Alta após 18 dias da laparoscopia
2010 <sup>15</sup>	Feminino	28	Laceração da cápsula, AINE	Ruptura do hematoma em lobo hepático direito	1 dia pós CL	Dor em hipocôndrio direito, hipotensão, taquicardia e anemia severa	Laparotomia e evacuação do hematoma	Recuperação sem intercorrências
2010 <sup>16</sup>	Feminino	60	AINE (Cetorolaco de trometamina), mieloma múltiplo	Lobo hepático direito	6 dias pós CL	Dor em hipocôndrio direito e instabilidade hemodinâmica	Laparotomia, evacuação e hemostasia do hematoma	Alta após 31 dias da laparotomia
2010 <sup>16</sup>	Feminino	29	AINE (Cetorolaco de trometamina)	Lobo hepático direito	1 dia pós CL	Sudorese e hipotensão	Laparotomia, evacuação e hemostasia do hematoma	Alta após 30 dias da laparotomia
2009 <sup>17</sup>	Feminino	Dado não disponível	Sem causa identificada	Lobo hepático direito	Dado não disponível	Dor abdominal.	Tratamento conservador	Recuperação sem intercorrências
2008 <sup>18</sup>	Feminino	Dado não disponível	AINE (Cetorolaco de trometamina)	Ruptura do hematoma em lobo hepático direito	Dado não disponível	Dor abdominal e instabilidade hemodinâmica	Laparotomia com evacuação e drenagem do hematoma	Recuperação sem intercorrências
2005 <sup>19</sup>	Feminino	61	AINE	Lobo hepático direito	3 dias pós CL	Febre, dor em abdome superior	Drenagem percutânea guiada por TC	Recuperação sem intercorrências
2005 <sup>19</sup>	Feminino	66	AINE	Lobo hepático direito	Dado não disponível	Febre, náusea, dor em abdome superior	Tratamento conservador	Recuperação sem intercorrências
2004 <sup>20</sup>	Feminino	64	Sem causa identificada	Lobo hepático direito	10 dias pós CL	Desconforto em abdômen superior, náusea e febre	Drenagem percutânea guiada por US	Alta após 14 dias da drenagem percutânea
2003 <sup>21</sup>	Feminino	23	AINE (Cetorolaco de trometamina)	Dado não disponível	8 horas pós CL	Dor em hipocôndrio direito, taquicardia e hipotensão	Laparoscopia	Dado não disponível
1998 <sup>22</sup>	Feminino	48	AINE (Cetorolaco de trometamina)	Lobo hepático direito	1 dia pós CL	Desconforto em abdome superior, náusea	Drenagem percutânea guiada por US, duas vezes	Alta após 14 dias da drenagem percutânea
1998 <sup>22</sup>	Feminino	28	AINE (Cetorolaco de trometamina)	Lobo hepático direito	7 horas pós CL	Dor em hipocôndrio direito, hipotensão, taquicardia e anemia severa	Laparotomia, evacuação do hematoma e drenagem	Alta após 8 semanas. Após 3 semanas retirado dreno.
1998 <sup>23</sup>	Feminino	78	Sem causa identificada	Lobo hepático direito	Dado não disponível	Dor em hipocôndrio direito	Tratamento conservador	Recuperação sem intercorrências
1994 <sup>24</sup>	Feminino	35	AINE (Cetorolaco de trometamina)	Lobo hepático direito	9 horas pós CL	Taquicardia e hipotensão	Laparotomia	Alta após 1 semana da laparotomia

Os métodos terapêuticos apresentados foram: tratamento conservador (antibióticos, transfusão de sangue, reposição rigorosa de fluidos), drenagem percutânea guiada por US ou TC, embolização seletiva do vaso hemorrágico, exploração laparoscópica e laparotomia. 18,20 % dos pacientes apresentaram condição estável sem febre e foram submetidos a tratamentos conservadores. Os 2 casos de angio embolização exigiram posterior drenagem percutânea. Em 32% dos casos os pacientes foram submetidos a drenagem percutânea guiada por TC ou US, a qual é indicada em condição estável, febre ou compressão da veia cava inferior. Para os pacientes com instabilidade hemodinâmica, foi adotada reoperação por laparotomia ou laparoscopia. No total, 12 casos foram submetidos à reoperação, incluindo 5 por laparoscopia e 7 por laparotomia.

## DISCUSSÃO

As complicações ocorrem em 2 a 6% dos pacientes submetidos a CL e o diagnóstico diferencial do HSH no pós operatório deve ser feito com sangramento do leito ou sitio cirúrgico (conduta mais padronizada baseado da estabilidade hemodinâmica e diminuição do sangramento), biliomas e infarto do parênquima hepático.

Em relatos de literatura observa-se a relação do HSH com trauma hepático iatrogênico, anti-inflamatório não esteroide (AINE), anti-coagulantes, hemangioma hepático e variações anatômicas do sistema vascular hepático. No caso relatado, o paciente recebeu anticoagulação plena para tratamento de embolia pulmonar no pós-operatório.

O tratamento para HSH deve ser adotado de acordo com a condição dos pacientes. Quando o HSH é pequeno, geralmente é assintomático; portanto, é muito difícil detectá-lo em um estágio inicial. O HSH pode se apresentar clinicamente

de forma precoce, dentro das primeiras 24 horas, ou mais tardiamente no pós-operatório. No primeiro caso, ocorre mais frequentemente o choque hipovolêmico e peritonite limitada, opta-se geralmente o tratamento com relaparotomia / relaparoscopia. O ponto chave mais importante é o risco de morte súbita devido a sangramento maciço após a ruptura do hematoma. Em todos os 22 casos, 17 casos foram operados, apenas em um caso foi rompido. Na apresentação tardia, pode ocorrer febre, dor abdominal inespecífica e coleta de fluidos no leito da vesícula biliar. A conduta conservadora é baseada em antibioticoterapia de amplo espectro, e controle de imagem da evolução do hematoma. Em alguns casos, será necessária a sua remoção e é possível uma evacuação percutânea da coleção de fluidos sob controle ultrassonográfico como realizado com sucesso neste caso<sup>8</sup>.

Coleções complexas como hematomas organizados representam um desafio terapêutico, principalmente em relação à drenagem percutânea que dependerá da perviedade do catéter e escoamento da coleção pelo mesmo. O uso de baixas doses diárias de r-TPA por até três dias consecutivos, como adjuvante terapêutico na drenagem percutânea de coleções espessas e/ou loculadas, demonstrou ser uma técnica efetiva<sup>25</sup>.

## CONCLUSÃO

O tratamento para HSH ainda não está bem definido, porém, tem sido adotada de acordo com o tamanho, temporalidade e a condição clínica dos pacientes. As opções terapêuticas são: conservador, drenagem percutânea guiada por imagem, laparotomia ou laparoscopia. No caso relatado, a drenagem percutânea guiada por US foi um procedimento seguro, minimamente invasivo, eficiente para controle dos sintomas, evitou abordagem cirúrgica e reduziu a morbimortalidade inerente à patologia.

## REFERÊNCIAS

1. Naumowicz E, Bialecki J, Kołomecki K. Results of treatment of patients with gallstone disease and ductal calculi by single-stage laparoscopic cholecystectomy and bile duct exploration. *Videosurgery Miniinv*. 2014; 9(2):179–89.
2. Bitner M, Jaszewski R, Jander S, Maciejewski M. Laparoscopic cholecystectomy delayed by complicated myocardial infarction with papillary muscle rupture, and performed after unique complex mitral repair. *Wideochir Inne tech Maloinwazyjne*. 2013; 8(2):170–3.
3. The Southern Surgeons Club. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *N Engl J Med*. 1991; 324(16):1073–8.
4. Duca S, Bălă O, Al-Hajjar N, Lancu C, Puia IC, Munteanu D, Graur F. Laparoscopic

cholecystectomy: incidents and complications. A retrospective analysis of 9542 consecutive laparoscopic operations. *HPB*. 2003; 5(3):152–8.

5. Shea JA, Healey MJ, Berlin JA, Clarke JR, Malet PF, Staroscik RN, et al. Mortality and complications associated with laparoscopic cholecystectomy. A meta-analysis. *Ann Surg*. 1996; 224(5):609–20.

6. Chang CW, Chen MJ, Shih SC, Chang WH, Yang WJ, Chu CH. Hepatic subcapsular hematoma secondary to intrahepatic pseudoaneurysm following cholecystectomy. *Dig Dis Sci*. 2007; 52(11):3303–6.

7. Dunphy L, Abbas SH. Subcapsular liver haematoma after laparoscopic cholecystectomy: a rare entity! *JODS*. 29.4; 2019.

8. Liu QF, Bian LL, Sun MQ, Zhang RH, Wang WB, Li JN. A rare intrahepatic subcapsular hematoma (ISH) after laparoscopic cholecystectomy: a case report and literature review. *BMC Surg*. 2019; 19(1):3-7.

9. Moloney BM, Hennessy N, Malley EO, Orefuwa F, McCarthy PA, Collins CG. Subcapsular haematoma following laparoscopic cholecystectomy. *BJR Case Rep*. 2017; 3(2):20160118.

10. Gluszek S, Kot M, Nawacki L, Krawczyk M. Subcapsular liver haematoma as a complication of laparoscopic cholecystectomy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2015;10(2):320–3.

11. Brown V, Martin J, Magee D. A rare case of subcapsular liver haematoma following laparoscopic cholecystectomy. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015:bcr2015209800.

12. Angulo PE. Hematoma Subcapsular Hepático: Rara Complicación De Colectomía Laparoscópica. *Presentación De Caso Y Revisión De La Literatura / Hepatic Subcapsular Hematoma: Rare Complication of Laparoscopic Cholecystectomy. Presentation of Case and Review of Literature*. *Rev Arg Morfol*. 2014; 3(1):16-18.

13. Castro SM, Reekers JA, Dwars BJ. Delayed intrahepatic subcapsular hematoma after laparoscopic cholecystectomy. *Clin Imaging*. 2012; 36(5):629–31.

14. Hansen AJ, Augenstein J, Ong ES. Large subcapsular liver hematoma following single-incision laparoscopic cholecystectomy. *JLS*. 2011; 15(1):114–6.

15. Shibuya K, Midorikawa Y, Mushiake H, Watanabe M, Yamakawa T, Sugiyama Y. Ruptured hepatic subcapsular hematoma following laparo-

scopic cholecystectomy: report of a case. *Biosci Trends*. 2010; 4(6):355–8.

16. Minaya Bravo AM, Gonzalez Gonzalez E, Ortiz Aguilar M, Larranaga Barrera E. Two rare cases of intrahepatic subcapsular hematoma after laparoscopic cholecystectomy. *Indian J Surg*. 2010; 72(6):481–4.

17. Antsaklis GI, Karanikas I, Sakellaridis T, Alexiou K, Konstantinidou E, Economou N. Subcapsular hematoma of the liver: a rare complication of the laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Chir*. 2009; 64(3):322–3.

18. Guercio G, Sandonato L, Cintorino D, Ricotta C, Diana G. Hemoperitoneum from rupture of liver subcapsular hematoma after laparoscopic cholecystectomy attributed to ketorolac. Report of a case. *G Chir*. 2008; 29(8–9):351–3.

19. Shetty GS, Falconer JS, Benyounes H. Subcapsular hematoma of the liver after laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2005;15(1):48–50.

20. Bhandarkar DS, Katara AN, Shah RS. Intrahepatic subcapsular hematoma complicating laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2004;18(5):868–70.

21. Vuilleumier H, Halkic N. Ruptured subcapsular hematoma after laparoscopic cholecystectomy attributed to ketorolac-induced coagulopathy. *Surg Endosc*. 2003 ;17(4):659.

22. Pietra N, Sarli L, Costi R, Violi V. Intrahepatic subcapsular hematoma. A rare postoperative complication of laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc*. 1998; 8(4):304–7.

23. Obara K, Imai S, Uchiyama S, Uchiyama K, Moriyama Y. A case with subcapsular hematoma of the liver following laparoscopic cholecystectomy. *Nihon Ika Daigaku Zasshi*. 1998; 65(6):478–80.

24. Erstad BL, Rappaport WD. Subcapsular hematoma after laparoscopic cholecystectomy, associated with ketorolac administration. *Pharmacotherapy*. 1994; 14(5):613–5.

25. Falsarella PM, Rocha RD, Rahal Junior A, Mendes GF, Garcia RG. Tratamento minimamente invasivo de coleções complexas: segurança e eficácia do ativador tissular de plasminogênio no tratamento adjuvante nas drenagens percutâneas. *Radiol Bras*. 2018; 51(4):231-35.

Umberto Gazi Lippi<sup>1</sup>

# Gravidez gemelar

## *Twin pregnancy*

### Aprendendo com a Imagem

1. Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa, CEDEP, São Paulo, SP, Brasil.

A gravidez gemelar representa cerca de 3% de todos os nascimentos. Apesar desse número pequeno está associada a taxas importantes de morbidade e mortalidade no período perinatal. Trabalho de parto prematuro, amniorrexe prematura, prematuridade extrema e déficit ponderal de vários níveis são constatados frequentemente. Deve-se considerá-las como gestações de alto risco, o que implica em cuidados redobrados durante a gravidez.

Antes do advento da ultrassonografia como método propedêutico de amplo uso em Obstetrícia, as gestações gemelares, ou múltiplas, de modo geral eram diagnosticadas tardiamente. A desconfiança surgia quando havia desproporção entre o crescimento uterino, medido da forma clássica, e apresentava-se maior do que deveria corresponder à gestação de um feto único. Além disso, nas fases iniciais da gravidez não havia a possibilidade de diagnosticar mais minuciosamente outros aspectos da gravidez, nem mesmo o número de fetos.

Com a introdução da ultrassonografia mudou-se radicalmente o quadro. A multiplicidade de gestações pode ser diagnosticada muito precocemente. Isso é especialmente verdadeiro para os gêmeos. Gestações multifetais podem representar dificuldades maiores. É registrado na literatura que já a partir de 5 semanas contadas desde a data da última menstruação é possível diagnosticar a gemelidade. Ainda, precocemente, no primeiro trimestre já se pode diagnosticar a corionicidade. Quando os gêmeos são separados por uma membrana em forma da letra lâmbda diagnostica-se uma gravidez dicoriônica. Se a separação for por uma membrana, que parte da placenta perpendicularmente e sugere a forma de um "T" a gestação é monócoriônica. As monoamnióticas mostram os fetos no interior da bolsa amnion sem separação por estrutura física.

### REFERÊNCIA

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al. - Williams Obstetrics 24th ed. New York, McGraw Hill, 2014, p.897

Data de submissão: 10/06/2020

Data de aceite: 02/12/2020

### Correspondência:

Umberto Gazi Lippi

Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa, CEDEP, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Avenida Ibirapuera, 981, 2º andar - Vila Clementino - CEP: 04029-000, São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: uglippi@uol.com.br

### Trabalho realizado:

Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa, CEDEP, São Paulo, SP, Brasil.





**Figura 1:** Imagem ultrassonográfica de saco gestacional duplo. Imagem em lambda (seta) separando os embriões. Gravidez gemelar dicoriônica, diamniótica

## 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/>.