

Revista Científica do IAMSPE

Cedep: Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa

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

- Editorial
- Opinião do Especialista
- Análise dos resultados em pacientes obesos com pneumonia por SARS-COV-2 submetidos à ventilação mecânica invasiva
- Cuidados paliativos em reumatologia: séries de casos
- Associação entre endometriose e transtorno de ansiedade
- Frequência de anticorpos antifosfolípides (aPL) e eventos trombóticos em pacientes com COVID -19
- Lúpus eritematoso sistêmico: causas de internação em um hospital terciário no período de 2016 a 2020
- Análise epidemiológica do impacto da pandemia por COVID-19 no perfil de interconsultas psiquiátricas em crianças e adolescentes
- Hiperuricemia e progressão de doença renal crônica
- Utilização de diferentes técnicas de neuromodulação no tratamento de pacientes com depressão refratária
- Desafio no diagnóstico e seguimento de paciente com acromegalia e hepatopatia
- Pneumonia em organização criptogênica
- 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

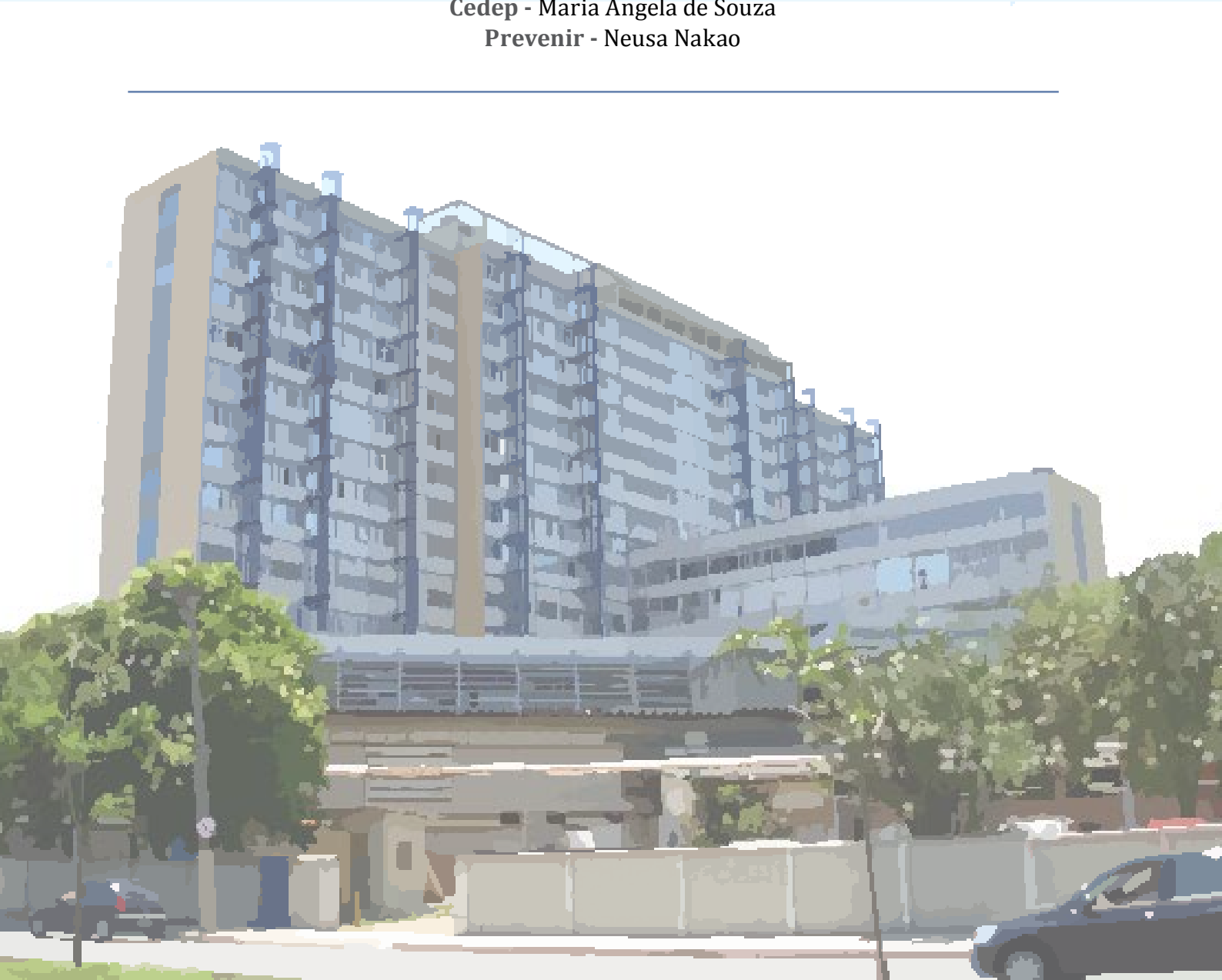
HSPE - “FMO” - Katia Antunes

Administração - Carla Freitas Nascimento

Decam - Antônio Jayme Paiva Ribeiro

Cedep - Maria Angela de Souza

Prevenir - Neusa Nakao



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: Osíris de Oliveira Camponês do Brasil

José Augusto Barreto

Editora técnica: Cleuza de Mello Rangel

CORPO EDITORIAL

André Tadeu Sugawara (Medicina Física)

Carlos N. Lehn (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)

Eduardo Sérgio Fonseca (UFPB)

Evandro de Souza Portes (Endocrinologia)

Fabiano R. Ribeiro (Ortopedia e Traumatologia)

Fabio Akira Suzuki (Otorrinolaringologia)

Flavia de S. Gehrke (Biologia Molecular/FMABC)

Gilmara Silva Aguiar Yamaguchi (CEDEP)

Gizelda M. da Silva (HCOR)

Helenilce de Paula Fiod Costa (Neonatologia)

Hudson Ferraz e Silva (Ginecologia e Obstetrícia)

Jaques Waisberg (Gastroclínica/FMABC)

José Alexandre de S. Sittart (Dermatologia)

Jose Marcus Rotta (Neurocirurgia)

Kioko Takei (Laboratório Clínico)

Leonardo Piovesan Mendonça (Geriatria)

Luiz Augusto Freire Lopes (Mastologia/HU-UFGD)

Luis Augusto Seabra Rios (Urologia)

Luiz Henrique de Souza Fontes (Endoscopia)

Maria Angela de Souza (Nutrologia)

Maria Goretti Sales Maciel (Cuidados Paliativos)

Maria Lucia Baltazar (Psiquiatria)

Mariana Silva Lima (Pneumologia)

Mauricio de Miranda Ventura (Geriatria)

Mônica Paschoal Nogueira (Ortop. Traumatologia)

Quirino C. Meneses (Cirurgia Pediátrica)

Reginaldo G. C. Lopes (Ginecologia e Obstetrícia)

Ricardo Vieira Botelho (Neurocirurgia)

Rui Manoel Povia (Cardiologia/UNIFESP)

Sergio Kreimer (Hemodinâmica)

Silvio Martinelli (Clínica Obstétrica/FMUSP)

Ula Lindoso Passos (Radiologia)

Thais Guimarães (Moléstias Infecciosas)

Xenofonte Paulo Rizzardi Mazini (UNITAU)

REVISORES

Adriana Bortolai (Laboratório Clínico)

Alexandre Inacio C. de Paula (Laboratório Clínico)

An Wan Ching (Cirurgia Plástica e Queimados)

Audrey Cristina Fiorett (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.

6 | Editorial

Artigo Original

7	Análise dos resultados em pacientes obesos com pneumonia por SARS-COV-2 submetidos à ventilação mecânica invasiva <i>Analysis of results in obese patients with SARS-COV-2 pneumonia undergoing invasive mechanical ventilation</i> Allan Farias Correia, Ederloon Alves de Carvalho Rezende, José Marconi Almeida de Sousa
15	Cuidados paliativos em reumatologia: séries de casos <i>Palliative care in rheumatology: case series</i> Ana Clara Ribeiro, Nacife Costa Araújo
20	Associação entre endometriose e transtorno de ansiedade <i>Association between endometriosis and anxiety disorder</i> Igor Marcondes de Andrade, João Alfredo Martins
30	Frequência de anticorpos antifosfolípides (aPL) e eventos trombóticos em pacientes com COVID-19 <i>Antiphospholipid antibodies (aPL) frequency and thrombotic events in patients with COVID-19</i> Danielle Arraes Rubini, Renata Ferreira Rosa
39	Lúpus eritematoso sistêmico: causas de internação em um hospital terciário no período de 2016 a 2020 <i>Systemic lupus erythematosus: Causes of hospitalization in a tertiary hospital in the period 2016 to 2020</i> Tamires Guimarães Costa, Nafice Costa Araújo
44	Análise epidemiológica do impacto da pandemia por COVID-19 no perfil de interconsultas psiquiátricas em crianças e adolescentes <i>Epidemiological analysis of the pandemic by COVID-19 on the profile of interconsultation in children and adolescents</i> Maria Alice Silva Pereira Sobreira, Guilherme Adam Laffitte Mineto, Gracielle Rodrigues da Cunha Asevedo

Revisão de Literatura

55	Hiperuricemia e progressão de doença renal crônica <i>Hyperurcemia and progression of cronic kidney disease</i> Andressa Sona Moralez de Moura Leite, Carlos Otávio Costa de Carvalho, Daniel Rinaldi dos Santos
65	Utilização de diferentes técnicas de neuromodulação no tratamento de pacientes com depressão refratária <i>Use of different techniques of neuromodulation in the treatment of patients with refractory depression</i> Paula Pires de Oliveira Padilha, Daniel Fortunato Burgese

Relato de Caso

78	Desafio no diagnóstico e seguimento de paciente com acromegalia e hepatopatia <i>Challenge in diagnosis and follow-up of a patient with acromegalia and hepatopathy</i> Caroline Ghannage Massai, Erika Ribeiro Barbosa, Evandro de Souza Portes
----	---

Relato de Caso e Revisão de Literatura

82	Pneumonia em organização criptogênica <i>Cryptogenic pneumonia in organization</i> Bianca Fidelix Espindula, Maria Raquel Soares
91	Osteíte fibrosa cística no hiperparatireoidismo primário <i>Osteitis fibrosa cystica in primary primary hyperparathyroidism</i> Amyr Chicharo Chacar, Debora Pimentel Canoilas, Vitoria de Paula Bettin

97 | Orientação aos autores

Decorreram meses desde a última edição da Revista e a pandemia de COVID-19, cujo refluxo se esperava, agravou-se. Milhares de vidas foram dizimadas e as medidas para estancar as perdas foram inadequadas ou insuficientes.

A grande esperança eram as vacinas. Finalmente elas chegaram ao país. A população vai sendo imunizada, ainda que lentamente. De qualquer forma pode-se sentir um alento quanto ao controle do problema sanitário.

Falta ainda que a população cumpra o seu papel, executando de forma enérgica e consciente as recomendações não medicamentosas das autoridades da saúde. Os profissionais da área têm o dever de estimular essas ações.

Com a soma desses dois grupos de atitudes (vacinação e comportamento) pode-se aguardar com otimismo a oportunidade de escrever um editorial louvando o controle da pandemia.

Umberto Gazi Lippi

Núcleo de Apoio à Pesquisa

Análise dos resultados em pacientes obesos com pneumonia por SARS-COV-2 submetidos à ventilação mecânica invasiva*Analysis of results in obese patients with SARS-COV-2 pneumonia undergoing invasive mechanical ventilation*

Allan Farias Correia¹, Ederloon Alves de Carvalho Rezende¹, José Marconi Almeida de Sousa¹
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o desfecho de pacientes obesos com pneumonia por SARS-Cov-2 submetidos à ventilação mecânica invasiva atendidos por 4 unidades de terapia intensiva de uma mesma instituição pública no Estado de São Paulo. **Métodos:** Foi realizada uma análise retrospectiva no período de 01 de março de 2020 a 31 de dezembro de 2020, com o total de 666 pacientes, dentre eles, 157 obesos. Utilizou-se como banco para extração de dados o Epimed Secure. Para tal estudo foi comparadas a população obesa e não obesa e com outras enfermidades nos seguintes indicadores: Sequencial Organ Failure Assessment (SOFA score), Simplified Acute Psysiology (SAPS 3), índice de Charlson, tempo de internação hospitalar, tempo de internação na UTI, altas e óbito. **Resultados:** Os estudos apontaram que a obesidade estava presente em 23,57% dos pacientes com SARS-CoV-2 e em uso de ventilação mecânica invasiva quando comparada com as demais patologias. O estudo subsidia a discussão a partir das diferenças encontradas entre os obesos e não obesos e a diferença estatística relevante em relação ao sexo masculino da população estudada. **Conclusão:** Quando comparada ao sexo feminino, o sexo masculino apresentou os piores desfechos em relação ao Sequencial Organ Failure Assessment (SOFA score), Simplified Acute Psysiology (SAPS 3) e idade. O estudo subsidia a discussão a partir da Análise do Desfecho de Pacientes Obesos com Pneumonia por SARS-CoV-2 submetidos à Ventilação Mecânica Invasiva.

Descritores: Obesidade; Vírus da SARS; Infecções por Coronavírus; Ventilação artificial

ABSTRACT

Objective: To evaluate the outcome of obese patients with SARS-Cov-2 pneumonia submitted to invasive mechanical ventilation treated by 4 intensive care units of the same public institution in the State of São Paulo. **Methods:** A retrospective analysis was carried out from march 1, 2020 to december 31, 2020, with a total of 666 patients, among them, 157 obese. Epimed Secure was used as a database for data extraction. For this study, the obese and non-obese population and other diseases were compared in the following indicators: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score), Simplified Acute Psysiology (SAPS 3), Charlson index, length of hospital stay, length of stay in the ICU, discharge and death. **Results:** The results showed that obesity was present in 23.57% of patients with SARS-CoV-2 and using invasive mechanical ventilation when compared to other pathologies. The study supports the discussion based on the differences found between the obese and non-obese individuals and the relevant statistical difference in relation to the male gender of the studied population. **Conclusion:** When compared to females, males had the worst outcomes in relation to the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score), Simplified Acute Psysiology (SAPS 3) and age. The study supports the discussion from the Analysis of the Outcome of Obese Patients with Pneumonia by SARS-CoV-2 undergoing Invasive Mechanical Ventilation.

Keywords: Obesity; SARS Virus; Coronavirus Infections; Respiration artificial

Correspondência:

Allan Farias Correia
E-mail: afcrc@hotmail.com
Data de submissão: 01/02/2021
Data de aceite: 08/03/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Terapia Intensiva do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 9º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica proveniente do acúmulo de gordura corporal que ocasiona o excesso de peso e caracterizada pelo índice de massa corporal (IMC) igual ou acima de 30. A obesidade causa diversas comorbidades à saúde e a gordura corporal excessiva provoca um estado inflamatório constante em todo o organismo¹.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade está entre os mais graves problemas de saúde. Estima-se que em 2025, 2,3 bilhões de adultos estejam acima do peso em todo mundo, e dentre esses, 700 milhões com obesidade. No Brasil, essa doença crônica aumentou cerca de 67,8% nos últimos anos¹⁻³.

Em dezembro de 2019, o mundo começou a vivenciar o que ainda era muito incerto, a pandemia de COVID-19. A doença foi identificada pela primeira vez em Wuhan, na província de Hubei, República Popular da China, em 1 de dezembro de 2019, mas o primeiro caso foi reportado em 31 de dezembro do mesmo ano. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou o surto como uma pandemia³.

A COVID-19 é uma doença transmissível causada pela SARS-CoV-2, um dos diversos tipos de Coronavírus. A gravidade da doença varia de pessoa para pessoa. Há indivíduos assintomáticos, enquanto outros evoluem ao óbito. Os sintomas variam de uma simples tosse, comum nas gripes e resfriados até os sintomas mais graves como astenia e dispneia. Os pacientes em estado grave necessitam de suporte ventilatório. Por ser altamente transmissível, várias cidades do Brasil, assim como vários países preconizaram o isolamento social⁴⁻⁵.

A doença atinge, principalmente, o trato respiratório superior e inferior por insuficiência respiratória grave. Com a pandemia do novo

coronavírus (SARS-CoV-2), diversos estudos vêm sendo realizados com o objetivo de entender a doença. A maioria dos dados indica que indivíduos obesos com o diagnóstico positivo para a COVID-19, apresentam risco elevado para evoluir para o estado grave da doença⁶.

A obesidade está relacionada com elevada propensão a infecções, sepse e alta mortalidade. A obesidade gera uma inflamação crônica no organismo, o que resulta em alterações no metabolismo, afetando também a imunidade. Autores sugerem que a inflamação crônica, a desregulação imunológica, estresse oxidativo, disfunção endotelial e anormalidades cardiovasculares que são causados pelo excesso de tecido adiposo, poderiam levar a um estado hiperinflamatório, e nos pacientes com a COVID-19 gerar muitas complicações^{5,7-8}.

OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo pesquisar obesos com pneumonia por SARS-CoV-2 submetidos à ventilação mecânica invasiva, pois estes pacientes permanecem por maior tempo internados e apresentam maiores complicações no período de hospitalização. Além disso, com o aumento do número de obesos e a quantidade de casos de COVID-19, lidar com esse perfil de paciente vai se tornar cada vez mais rotineiro em todas as esferas de cuidados, desde a atenção primária até os cuidados intensivos.

Na perspectiva de que ocorre uma pandemia do COVID-19 e por ser uma patologia recente e em constante pesquisa, ainda há na literatura poucos estudos referentes ao público obeso relacionado à SARS-CoV-2. É um tema que exige conhecimento aprofundado e sistêmico, e ainda toma possibilidade de abordar uma temática de grande relevância social.

MÉTODOS

Neste estudo foram analisadas algumas variáveis como, tempo de internação hospitalar, tempo de internação na UTI, altas e óbitos. Também foram utilizados escores já validados para uso de pacientes em UTI, como o score SAPS 3, SOFA e índice de Charlson. Foi realizado um recorte, no critério de inclusão dos participantes, em dois grupos: obesos e não obesos e procurou-se estabelecer correlação com o prognóstico e o desfecho para esses pacientes.

O SOFA score (*Sequential Organ Failure Assesment*) é um método simples e efetivo, que pode ser utilizado para descrever o curso das disfunções de órgãos e ajudar a entender a fisiopatologia de situações clinicamente relevantes⁹.

O sistema prognóstico SAPS 3 (*Simplified Acute Physicology Score 3*) é composto de 20 diferentes variáveis, facilmente mensuráveis na admissão em UTI e serve para predição de mortalidade. Baseia-se exclusivamente em dados avaliados dentro da primeira hora de admissão na UTI¹⁰.

O SAPS 3 representa contribuição importante no ambiente de terapia intensiva. Os índices prognósticos quantificam desarranjos fisiológicos agudos e crônicos durante a admissão para estimar a mortalidade, com objetivo de corrigir os erros e melhorar o desempenho da unidade de terapia intensiva¹⁰.

As variáveis desse escore são divididas em três partes: demográficas, razões pela admissão na UTI e variáveis fisiológicas. Elas representam o grau de comprometimento da doença e avaliação do estado de saúde prévio à admissão hospitalar, indicadora da condição pré-mórbida¹⁰.

Para cada uma das variáveis analisadas confere-se um peso, conforme a gravidade do

distúrbio fisiológico. Na teoria, o menor valor atribuído pelo escore é 16 e o maior é 217 pontos. As variáveis fisiológicas que compõem o score fisiológico agudo são: temperatura, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e respiratória, oxigenação, pH arterial, sódio, potássio, ureia, creatinina, bilirrubina, albumina, PCR, INR, hematócrito, leucócitos, plaquetas e escala de coma de Glasgow.

O Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) é composto por 20 condições clínicas selecionadas empiricamente com base no efeito dessas comorbidades sobre o prognóstico¹¹.

Trata-se de uma pesquisa retrospectiva realizada em quatro UTIs de uma instituição pública, localizada no Estado de São Paulo. Este local foi escolhido com base nos seguintes critérios: possuir um público com muitas comorbidades, dentre elas a obesidade, além de possuir um banco de dados que possibilita a coleta daqueles relacionados ao perfil de paciente escolhido para análise.

A coleta dos dados ocorreu no período entre 01 de março de 2020 e 31 de dezembro de 2020, referente aos pacientes internados nesse período nas Unidades de Terapia Intensiva do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

Os critérios de inclusão adotados foram possuir a obesidade associada ao SARS-CoV-2; internação em unidade de terapia intensiva no período da coleta dos dados.

Para o presente estudo não foi excluído qualquer paciente com os critérios de inclusão acima.

Os dados utilizados foram obtidos a partir das informações do banco de dados da plataforma EpimedSecure. Os procedimentos para coleta dos dados obedeceram às seguintes etapas:

Etapa 1 – Alimentação diária do banco de dados, com cadastro de todos os pacientes internados em unidades de terapia Intensiva;

Etapa 2 – Utilização de algumas informações relevantes do banco de dados, que serviram como base para análise posterior do perfil dos pacientes obesos com SARS-CoV-2 como: SOFA score, SAPS 3, índice de Charlson tempo de internação hospitalar, tempo de internação em UTI, alta e óbito¹¹.

Etapa 3 – Avaliação dos dados comparativos obtidos, e das diferenças estatisticamente significativas em relação aos subgrupos dos pacientes obesos e dos não obesos com pneumonia viral por SARS COV-2 submetidos à ventilação mecânica.

Foi realizada a análise estatística descritiva por meio da média, desvio padrão e frequência absoluta, utilizando o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®), versão 14.0.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 666 (100%) pacientes, sendo 55,71% do sexo masculino, 44,29% do sexo feminino e 23,57% com obesidade presente, selecionados conforme os critérios de elegibilidade.

Com base nas Tabelas 1, 2 e 3, pode-se realizar a avaliação dos dados demográficos

Tabela 1: Dados demográficos e de gravidade

Idade média	64,52 anos
Masculino	55,71%
Feminino	44,29%
Índice de Charlson de Comorbidade	12
SAPS 3 (Gravidade na admissão)	67,9
SAPS 3 (Mortalidade ajustada a gravidade)	68,2
SOFA no D1 (Média)	6,9

e de mortalidade; as principais comorbidades e a comparação entre pacientes obesos e não obesos que necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva. A tabela 4 mostra variáveis de mortalidade hospitalar no grupo de pacientes sob ventilação mecânica dos pacientes obesos. A obesidade mórbida não se associou a maior mortalidade, no entanto o grupo não obeso teve idade mais alta. Mesmo corrigindo para idade, a obesidade não foi fator independente de mortalidade. Já não tinha sido na análise univariada. Em relação às características relacionadas a tempo de internação hospitalar e tempo de internação na UTI, pode-se observar que foi mais prolongado em pacientes do sexo masculino.

Os resultados obtidos para as 3 variáveis que foram: score de SOFA, SAPS 3 e Índice de Charlson, obtiveram significância estatística importante, o que significa, que o sexo masculino apresentou piores resultados de SOFA, SAPS 3 e índice de Charlson, quando comparado com o sexo feminino, na mesma faixa etária.

No que se refere à associação da obesidade com o índice de mortalidade por SARS-CoV-2, constatou-se que não houve correlação significativa com as duas condições, visto que a maioria dos pacientes obesos eram jovens, e sem comorbidades associadas, fazendo com que o prognóstico fosse mais favorável.

Tabela 2: Principais comorbidades

Comorbidade	Fr (%)
Hipertensão arterial	62,16
Diabetes	41,74
Obesidade mórbida	23,57
Dislipidemia	9,31
IAM prévio	8,86
DPOC grave	7,06
NYHA Classes I-III	6,91
Tabagismo	6,67

Tabela 3: Comparação entre obesos e não obesos

	Obesos	Não obesos	P
Idade (anos)	59,11(+/- 12,6)	67,62 (+/- 10,3)	0,02
Masculino	65	250	
Feminino	89	176	
Índice de Charlson	0,8 (+/- 1,14)	1,58 (+/- 1,75)	
SAPS 3	43,74 (+/- 18,8)	55,6 (+/- 20,5)	
SOFA	6,59 (+/- 2,54)	7,4 (+/- 3,04)	
Tempo de ventilação mecânica			
Tempo de Internação (dias)			
Em UTI	14,34 (+/- 10,23)	13,16 (+/- 9,95)	0,02
Hospitalar	25,82 (+/- 17,56)	25,29 (+/- 18,76)	
Mortalidade na UTI			
Mortalidade Hospitalar	62	22,1	

Tabela 4: Variáveis independentes de mortalidade hospitalar para os pacientes obesos com pneumonia por SARS-CoV-2 submetidos à ventilação mecânica invasiva

Variáveis	OR (Exp B)	IC 95%	P
Sexo Masculino	1,7	1,7 – 2,4	0,003
SAPS 3	1,014	1,0 – 1,29	0,058
SOFA	1,127	1,027 1 1,123	0,012
Idade	1,055	1,032 – 1,078	0,0001

DISCUSSÃO

A obesidade é o estado decorrente do acúmulo de tecido adiposo, respectivo ao balanço energético positivo; e pode acontecer em qualquer idade, incluindo a infância, tornando-se prejudicial à saúde³.

A quantidade excessiva de gordura corporal pode ocasionar alterações metabólicas, problemas respiratórios além de distúrbios do aparelho locomotor. Os indivíduos com obesidade estão propensos a maior risco de complicações graves decorrentes da infecção pelo novo SARS-CoV-2¹².

Os pacientes obesos são mais suscetíveis aos riscos e comorbidades associados ao excesso de gordura corporal. Em decorrência disso, as doenças cardiometabólicas, assim como as possíveis síndromes desenvolvidas em pacientes internados em UTIs, agravam o quadro dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2¹².

Segundo Takahisa et al., os pacientes hospitalizados apresentaram probabilidade maior de ter condições médicas coexistentes, incluindo asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão arterial, obesidade, diabetes mellitus (DM), doença renal crônica (DRC) e câncer¹³.

Outro fator que pode favorecer a morte de pessoas obesas é o tecido adiposo, que pode servir como reservatório para o SARS-CoV-2. Conforme a literatura, a maior probabilidade de agravamento do quadro de pacientes obesos acontece especialmente decorrente do excesso de tecido adiposo que age como um reservatório para a disseminação viral, de forma mais extensa. Tal mecanismo pode ser compreendido pelo aumento do derramamento, ativação imune e, logo após, a ampliação de citocinas. Isso facilita a infecção, e aumenta a necessidade de internações em UTI¹².

A existência de obesidade ou sobrepeso é uma circunstância importante para a evolução desfavorável da infecção pelo SARS-CoV-2, como necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) ou morte, o que confirma com os achados de predominância de obesidade nos pacientes internados¹².

Estudos realizados em diversos países demonstram que a obesidade se enquadra entre uma das principais comorbidades encontradas em pacientes acometidos pela SARS-CoV-2. Além disso, há evidências de pior prognóstico e maior mortalidade por COVID-19 em pacientes nessas circunstâncias¹⁴.

Quando correlacionada às outras comorbidades, a obesidade corresponde no Brasil 22% dos fatores de risco para mau prognóstico de COVID-19 em pacientes com menos de 65 anos de idade, e 22,7% para pacientes acima dessa idade. Estudos norte-americanos também mencionam que a obesidade estava presente em 25% dos casos de óbito por SARS-CoV-2. Pesquisas comparadas em Nova York e Nova Orleans (cidade com alta prevalência de obesidade nos EUA) sugerem que a obesidade tornou-se um importante fator de mau prognóstico¹⁴.

Os dados dos primeiros 250 mil casos internados e confirmados de COVID-19 no Brasil, foi registrada uma mortalidade de 38% do total de pacientes semelhantes a outras coortes nacionais. Porém, se comparado com estudos europeus a população analisada em nosso país era 10 anos mais jovem. A mortalidade por aqui foi maior, principalmente em pacientes com múltiplas comorbidades, como a obesidade e nos que foram ventilados mecanicamente mesmo em faixas etárias menores¹⁵.

Foi realizado um estudo de coorte observacional, retrospectivo e observacional com 100 pacientes, dentre eles 21 obesos e 79

não obesos. Observou-se uma similaridade na idade e distribuição entre os sexos nos dois grupos, bem como a presença de comorbidades entre os mesmos, porém com uma presença maior de hipertensos no grupo de obesos. Foi visto também que marcadores inflamatórios como ferritina e proteína C-reativa, estava mais presentes no grupo de obesos. Além disso, os pacientes obesos apresentaram maior tempo de internação hospitalar e tempo para negativar o “swab”. Porém, tais achados não se traduziram em maior risco para mortalidade no grupo de obesos¹⁶.

Segundo Moriconi et al., a obesidade está associada a uma forma respiratória mais grave do COVID-19 e à elevação mais intensa dos marcadores inflamatórios, provavelmente, responsáveis por maiores demandas de oxigênio na admissão, necessidade prolongada de oxigênio durante a internação, liberação viral atrasada e estadia hospitalar prolongada. Essas características, no entanto, não se traduzem em maior risco de mortalidade em indivíduos com obesidade em comparação com aqueles sem obesidade¹⁶.

Em um estudo retrospectivo com 112 pacientes COVID-19 e doença cardiovascular internados na unidade de terapia intensiva (UTI) em Wuhan, o IMC tem sido relatado associado a maior mortalidade. Além disso, Lighter constatou que em pacientes com idade <60 anos, a obesidade classe II esteve associada a um risco dobrado de acesso à UTI, enquanto em pacientes com ≥ 60 anos, o peso corporal não parecia ser um fator preditivo para internação hospitalar ou acesso à UTI¹⁶.

Em uma grande coorte observacional realizado nos Estados Unidos com 11721 pacientes com o objetivo de analisar as características associadas à morbidade e mortalidade neste grupo de indivíduos, foi

visto que a obesidade era um fator de risco relacionado à ventilação mecânica, porém sem aumento de chance de mortalidade que estava correlacionada principalmente à idade avançada, presença de doença renal crônica, doença cardiovascular e sexo masculino¹⁷.

CONCLUSÃO

O presente estudo, em ambiente de UTI, buscou avaliar os dados disponíveis para conhecer melhor as características da população de obesos portadores de SARS-CoV-2 e alertar os profissionais de saúde envolvidos nos cuidados desses pacientes para valorizarem os fatores de pior prognóstico nessa população.

Partindo-se desses dois grupos, obesos e não obesos, foram comparados obesos com pneumonia por SARS-CoV-2 com os demais pacientes não obesos, avaliando-se as diferenças encontradas entre eles em relação às características relacionadas a tempo de internação hospitalar, tempo de internação

na UTI, alta e óbito. Quanto às variáveis citadas, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os obesos e não obesos.

Portanto, neste estudo, observou-se que a obesidade não se associou à maior mortalidade. No entanto, o grupo não obeso apresentou idade mais alta. Mesmo corrigindo para idade, a obesidade não foi fator independente de mortalidade. Já não tinha sido em análise univariada. Os fatores independentes de mortalidade hospitalar no grupo de pacientes sob ventilação mecânica, os piores resultados foram no sexo masculino quando segundo os scores de SOFA, SAPS 3 e idade.

Avaliando tais resultados pode-se concluir que as condições de saúde prévias dos pacientes, assim como suas comorbidades e gravidade no momento da admissão, piores no sexo masculino, parecem ter contribuído de forma decisiva para o desfecho final de mortalidade em ambiente de terapia intensiva.

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da Obesidade [Internet]. 2020 [citado 2021 Jan 20]. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>.
2. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade. Obesidade e sobrepeso [Internet]. 2020 [citado 2021 Jan 20]. Disponível em: <https://abeso.org.br/conceitos/obesidade-e-sobrepeso/>.
3. Organização Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. 2020 [citado 2021 Jan 14]. Disponível em: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
4. BRASIL. Coronavírus. Painel Coronavírus [Internet]. 2020 [citado 2021 Jan 20] Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.
5. Silva JN. Obesidade e COVID-19: quais as evidências? [Internet]. Revista Artigos.com. [citado 2021 Jan 14]. 2020; 21:1-7. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/5346>.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan, Liu G, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229):1054-62.
7. Stefan N, Birkenfeld A, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in

patients with COVID-19. Nat Rev Endocrinol. 2020; 16(7):341-42.

8. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, Balampanis K, Kountouri A, Raptis A, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. Am J Physiol Endocrinol Metabol. 2020; 319(1):E105-109.

9. Cook R, Cook D, Tilley J, Lee K, Marshall J. Multiple organ dysfunction: baseline and serial component scores. Crit Care Med. 2001; 29(11):2046-50.

10. Silva Junior JM, Malbouisson LM, Nuevo HL, Barbosa LG, Marubayashi LY, Teixeira IC, et al. Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais brasileiros. Rev Bras Anestesiol. 2010; 60(1):20-31.

11. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40(5):373-83.

12. Costa TR, Correa RS, Silva PH, Barbosa GS, Oliveira LM, Souza JL, et al. A obesidade como coeficiente no agravamento de pacientes acometidos por COVID-19. Res Soc Dev. 2020; 9(9):e395997304.

13. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steiberg D, Dunn A, Siau E. et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. J Gen Intern Med. 2020;36(1):17-26.

14. Monteiro AR, Barros LA, Albernaz PC, Vieira VB, Barroso VD, Cunha-Rodrigues MC. Diabetes Mellitus, obesidade e maus hábitos de vida: sua relação com a Covid-19. Rev Cient Fac Campos. 2020; 15(2):56-68.

15. Ranzani OT, Bastos LS, Gelli JG, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, Bozza FA. Characterisation of the first 250.000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. Lancet Respir Med. 2021 Jan 15; S2213-2600(20)30560-9.

16. Moriconi D, Masi S, Rebelos E, Viridis A, Manca ML, Marco S, et al. Obesity prolongs the hospital stay in patients affected by COVID-19, and may impact on SARS-CoV-2 shedding. Obes Res Clin Pract. 2020; 14(3):205-209.

17. Fried M, Crawford JM, Mospan AR, Watkins SA, Hernandez BM, Zink RC, et al. Patient characteristics and outcomes of 11,721 patients with COVID₁₉ Hospitalized Across the United States. Clin Infect Dis. 2020 Aug 28;ciaa1268.

Cuidados paliativos em reumatologia: séries de casos

*Palliative care in rheumatology: case series*Ana Clara Ribeiro¹, Nacife Costa Araújo¹

Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: Apesar das limitações no tratamento e da severidade das manifestações sistêmicas nas doenças reumatológicas, os cuidados paliativos não têm sido propriamente aplicados na Reumatologia. Poucas são as publicações sobre seu uso em reumatologia, considerando que controles melhores das doenças têm trazido maior longevidade aos pacientes. Isso nem sempre ocorre com sintomas como dispnéia e dor. Desde 2015, pacientes deste hospital, sem perspectivas de progressão de terapêutica, são encaminhados à equipe de cuidados paliativos, após resolução conjunta com serviço de Reumatologia. Relata-se aqui brevemente uma série de pacientes com doenças reumatológicas avançadas. Relato de casos: **Caso 1:** Masculino, Esclerose Sistêmica diagnosticada em 1998 aos 58 anos, com doença pulmonar intersticial e hipertensão arterial pulmonar. Usuário de oxigênio domiciliar desde 2007. Com dispnéia progressiva, evoluiu para insuficiência cardíaca direita secundária à hipertensão arterial pulmonar. Em 2015, foi encaminhado para grupo de cuidados paliativos, com uso de morfina para dispnéia, e acolhimento da família. Em 2018, evoluiu para o óbito, aos 78 anos. **Caso 2:** Feminino, Artrite Reumatóide diagnosticada em 1982, aos 32 anos. Apresentava mielopatia compressiva cervical, com realização de artrodese de C5-C6 em 2003 para tentativa de controle de sintomas. Apresentou deiscência cirúrgica, com cervicalgia refratária. Iniciado acompanhamento com cuidados paliativos em 2016, mantida com metotrexato 7,5mg/semana e prednisona 5mg e uso de fentanil para controle de dor. Ficou acamada por 3 anos, com suporte alimentar e para as infecções. Faleceu em 2019, aos 69 anos. **Caso 3:** Feminino, diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico em 1986, aos 28 anos, apresentava úlcera de membros inferiores, cronicamente. Encaminhada aos cuidados paliativos, evoluindo para óbito um ano após, aos 57 anos. **Casos 4 e 5:** Femininos, esclerose sistêmica, diagnosticada em 1999, aos 40 anos e em 2005 aos 30 anos, com doença pulmonar intersticial, hipertensão arterial pulmonar. Clínica de dispnéia, usuárias de O2 há 1 ano. Acompanhamento com cuidados paliativos desde 2018 com acolhimento e início de morfina. **Caso 6:** Masculino, Espondilite anquilosante diagnosticada em 2007 aos 66 anos, com estenose de canal medular cervical por compressão por sindesmófitos. Disfagia, iniciado acompanhamento com cuidados paliativos há cerca de 6 meses, sendo realizada gastrostomia para alimentação e metadona para controle de dor. Segue em moradia em casa de repouso. Conclusão: Estes pacientes foram encaminhados aos cuidados paliativos após conversa conjunta com familiares. Esta experiência tem demonstrado grande compreensão dos envolvidos relativa ao seu estágio de doença, e proporcionado conforto no seguimento dos pacientes em estágio terminal.

Descritores: Doenças reumáticas; Cuidados paliativos; Uso terapêutico

ABSTRACT

Introduction: Despite the limitations in the treatment and severity of some systemic manifestations in Rheumatologic diseases, Palliative Care have been uncommonly incorporated in usual practice, and as a consequence, there are few publications regarding the theme. The therapeutic arsenal is evolving, bringing longevity to patients, although not always with quality of life, some patients live with poorly controlled dyspnea and pain. Since 2015, patients from this Reference Center with no prospects of therapy progression, are referred to the PC team, after joint resolution with the patient, relatives and the Rheumatology service. We briefly report patients with advanced rheumatologic diseases. **Case reports:** **Case 1:** Male, Systemic Sclerosis diagnosed in 1998 at age 58, with interstitial lung disease and pulmonary arterial hypertension. Domiciliar oxygen user since 2007. With progressive dyspnea, progressing to right heart failure secondary to PAH. In 2015, he was referred to the Palliative Care group, using morphine for dyspnea, and comforting the family. Dies in 2018, at age 78. **Case 2:** Female, Rheumatoid Arthritis diagnosed in 1982 at age 32. She presented cervical compressive myelopathy, with a C5-C6 arthrodesis in 2003 to attempt symptom control. Presented with surgical dehiscence with refractory cervicalgia. Initiated follow-up with PC in 2016, maintained with methotrexate 7.5mg/week and prednisone 5mg and use of fentanyl for pain control. She was bedridden for 3 years with food and infection support. Passed away in 2019, at the age of 69. **Cases 3 and 4:** Females, SE, diagnosed in 1999, at 40 years and in 2005 at 30 years, with ILD and PAH. Dyspnea clinic, O2 users 1 year ago. Follow-up with PC since 2018 starting the use of morphine. **Case 5:** Male, Ankylosing Spondylitis diagnosed in 2007 at age 66, with cervical spinal canal stenosis by syndesmotic compression leading to dysphagia. Initiated follow-up with PC about 6 months ago, with gastrostomy for feeding and methadone for pain control. Living in a nursing home. **Case 6:** Male, ankylosing spondylitis diagnosed in 2007 at the age of 66, with cervical spinal canal stenosis by syndesmophytes compression leading to dysphagia. Initiated follow-up with Palliative Care about 6 months ago, with gastrostomy for feeding methadone for pain control. Living in a nursing home. **Conclusion:** This experience has shown a great comprehension of those involved regarding their disease stage, and provided comfort in the following-up of patients in the terminal stage, according to the Advanced Care Planning from the PC referrals. As clinicians and Rheumatologists, we must be empowered to provide not only medications, but actual care for patients, and understand that the end of life is also an important moment in the patients' life, respecting their needs and wishes.

Keywords: Rheumatic diseases; Palliative care; Therapeutic uses

Correspondência:

Ana Clara Ribeiro
E-mail: ana.clara.r.47@gmail.com
Data de submissão: 08/01/2021
Data de aceite: 09/02/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino
- CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

As doenças reumatológicas têm em sua história natural mortalidade prematura em relação a população geral¹. São diminutas as chances de instituição de tratamento precoce, principalmente das doenças de mais difícil diagnóstico, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica (ES) e vasculites. Por vezes o atraso é de anos entre o início de sintomas e o diagnóstico. Essas moléstias possuem morbidade e mortalidade altas, e algumas tem resposta insuficiente à imunossupressão, base do tratamento das doenças autoimunes atualmente.

O avanço na compreensão da fisiopatogenia e do arsenal terapêutico utilizado no seu controle resultou em maior longevidade aos pacientes, porém, nem sempre com qualidade de vida e conforto².

O uso de conceitos e estratégias dos cuidados paliativos (CP) em especialidades não oncológicas está em crescimento franco, uma vez que reduz o desconforto dos sintomas, melhora a qualidade de vida, e pode prolongar a vida dos pacientes³.

Apesar das limitações no tratamento e da severidade em algumas manifestações sistêmicas reumatológicas, os CP não têm sido comumente incorporado à prática reumatológica, já que são poucas as publicações referentes ao tema.

OBJETIVO

Os CP têm como objetivo a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e familiares que enfrentam os problemas associados com doença que ameaça a vida, a promoção de alívio de sintomas e suporte psíquico, espiritual e social desde o diagnóstico até o fim da vida⁴⁻⁵. Devem ser iniciados o mais precocemente possível,

sofrendo transições como tratamento adjuvante no início da doença, evoluindo para tratamento exclusivo no seu final, com abordagem pessoal e exclusiva.

Desde 2015, pacientes do serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual, “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, sem perspectivas boas de resposta terapêutica, são encaminhados à equipe de CP, após resolução conjunta de equipe médica com paciente e familiares. Relata-se, a seguir, a experiência com pacientes em estágio avançado de doença, acompanhados pela equipe de cuidados paliativos.

RELATO DE CASOS

Caso 1: JP, masculino, diagnóstico de esclerose sistêmica (ES) em 1998 aos 58 anos, com doença pulmonar intersticial (DPI) e hipertensão arterial pulmonar (HAP). Usuário de oxigênio domiciliar (O2) desde 2007, refratário aos tratamentos instituídos. Em 2015 foi encaminhado aos CP e orientado para uso de morfina. Em 2018, evolui para o óbito, aos 78 anos.

Caso 2: MP, feminino, diagnóstico de artrite reumatóide (AR) em 1982, aos 32 anos, com mielopatia compressiva cervical, submetida a artrodese de C5-C6 em 2003. Evoluiu com deiscência cirúrgica e cervicalgia intratável. Iniciado acompanhamento com CP em 2016, mantido o tratamento com metotrexato 7,5 mg/semana, prednisona 5mg/dia e prescrito fentanil. Ficou acamada por 3 anos, com suporte clínico e alimentar. Óbito em 2019, aos 69 anos.

Caso 3: MJ, feminino, diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) em 1986, aos 28 anos. Evoluiu com úlceras crônicas em membros inferiores refratárias a diversos tratamentos, inclusive terapêutica hiperbárica.

Encaminhada aos CP, no último ano de vida, aos 57 anos.

Casos 4 e 5: AD e BS, gênero feminino, diagnóstico de esclerose sistêmica, em 1999, aos 40 anos e em 2005 aos 30 anos, respectivamente. Ambas com DPI e HAP, refratárias aos tratamentos instituídos, usuárias de O₂ há um ano e meio. Em acompanhamento nos CP desde 2018, em uso de morfina. A primeira evolui para o óbito em 2019.

Caso 6: AH, masculino, diagnóstico de espondilite anquilosante (EA) em 2007, aos 66 anos, com estenose de canal medular cervical compressiva por sindesmófitos e disfagia. Aos cuidados dos CP há 1 ano, em uso de metadona. Optado por gastrostomia para alimentação.

DISCUSSÃO

Na avaliação de um dos únicos estudos encontrados sobre reumatologia e CP3, observou-se que dos pacientes avaliados, metade tinha doença ativa no momento de óbito, e a maior parte das causas de óbito era infecciosa. Os principais sintomas apresentados pelos pacientes eram dor, anorexia, dispneia e declínio funcional. Apenas 3% da amostra havia tido discussão clara dos CP até no máximo um ano antes da morte.

Neste mesmo estudo, o autor discute sobre a falta de exploração dos CP na reumatologia. Alguns dos motivos apresentados são: o fato de o estadiamento das doenças não indicar prognóstico, além de, diferentemente do câncer, as doenças apresentarem um grande intervalo entre o diagnóstico e a morte.

Outros fatos que devem ser levados em conta são que as principais causas de morte dos pacientes com doenças reumatológicas são doenças cardiovasculares e infecciosas⁶, não a doença reumatológica em si. Portanto é necessário também um avanço em pesquisas e diretrizes sobre CP neste nicho de doenças.

Apenas 14% dos pacientes que necessitam dos cuidados paliativos realmente recebem-no⁷. Por ser semelhante a realidade do Brasil, essa frequência é, provavelmente, ainda menor em reumatologia, uma vez que é um conceito sendo introduzido.

Ao se considerar que o aumento da expectativa de vida da população e o melhor manejo das doenças crônicas, além da conscientização por parte dos profissionais da saúde sobre os CP, seria inviável o acompanhamento pelo paliativista de todos os pacientes em necessidade. É, pois, sendo imperativa a melhor formação do generalista, ao menos em cuidados básicos da medicina paliativa encaminhando ao paliativista os casos de manejo mais complicados.

As ferramentas prognósticas propostas para doenças crônicas têm dificuldade de serem aplicadas nas doenças reumatológicas pelo fato das mesmas poderem ter cursos diferentes de progressão, como doença lentamente progressiva incapacitante, decadência com episódios de descompensação e doenças agudas com curto período de progressão³. Portanto, o manejo dos sintomas como ponto de partida para a abordagem humanizada e com vistas ao conforto dos pacientes seria ideal.

Em nossa série de casos, o principal sintoma a ser paliado foi a dispneia, seguido de dor. Os pacientes foram manejados pela equipe de cuidados paliativos do hospital, com seu acolhimento e das famílias, e no caso da dispneia foram utilizados: oxigênio suplementar, considerando até o efeito placebo do mesmo, encaminhamento para fisioterapia respiratória, uso de opioides, e broncodilatadores a depender da necessidade. Nos pacientes com dor, foram utilizados opioides fracos e fortes, e moduladores de dor, associados a analgesia simples com dipirona e paracetamol. Segue uma breve revisão sobre o tratamento farmacológico e não farmacológico destes dois principais sintomas.

Nas diretrizes do controle de dispneia⁸, tanto medidas não farmacológicas como farmacológicas são preconizadas. No setor não farmacológico, o uso de oxigênio não necessariamente traz alívio da dispneia, mas é utilizado. Estimulação de nervo trigeminal por meio de receptores cutâneos ou nasais, podem também diminuir a intensidade da dispneia. Pode ser útil a colocação de corrente de ar frio contra a face. Há estratégias formuladas para as exacerbações, como distrações, oração ou banho, técnicas de respiração, apoio social. A reabilitação também é fundamental, com treinamento muscular respiratório, desenvolvimento de estratégias de acomodação, aprendizado com sensação de controle dos sintomas e treinamento físico.

Já a abordagem farmacológica da dispneia vem com o tratamento de causas reversíveis, como as infecções. São úteis os opioides, ao agir como sintomáticos da dispneia a partir de sedação relativa, redução de ansiedade, redução de sensibilidade à hipercapnia, redução de sensibilidade à hipoxemia, e melhoria de função cardíaca. Há crescentes evidências sobre a segurança do uso de opioides em doses devidamente adequadas para a dispneia, com boa tolerabilidade e com frequência de efeitos adversos para os pacientes em uso de opioides para dor⁸.

Também devem ser mencionados os benzodiazepínicos, com controle de ansiedade causada pela dispnéia, porém com pouca evidência da melhora dos sintomas e os broncodilatadores, quando houver broncoespasmo⁸.

A dor, assim como qualquer outro sintoma, deve ter uma abordagem multifatorial⁹. Iniciado por redução ou suspensão de procedimentos invasivos dolorosos.

Como abordagens não farmacológicas¹⁰ há a estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS), com boa resposta (70%) nas primeiras

sessões, e menor resposta ao longo de um ano; manipulações de calor com bolsas térmicas e compressas com resposta satisfatória a espasmos musculares e inflamações superficiais localizadas; manipulações com frio local indicadas nas afecções musculoesqueléticas. O uso de técnicas alternativas como acupuntura, massagem, e atividade física, a depender da limitação do paciente, também devem ser consideradas.

Sobre o tratamento farmacológico¹¹, a princípio a dor deve ser classificada em nociceptiva ou neuropática.

Para o tratamento da dor nociceptiva, são utilizados antiinflamatórios não hormonais, anticonvulsivantes, antidepressivos associados a opióides fracos, como codeína e tramadol, até opióides fortes como a buprenorfina, hidromorfona, metadona, morfina e oxicodona, de acordo com escada analgésica recomendada pela OMS. Para a dor neuropática, são comumente utilizados anticonvulsivantes, antidepressivos, antipsicóticos, ansiolíticos e opioides.

Devem ser monitorados com atenção a tolerância e os efeitos adversos, principalmente das associações. A FDA (*Food and Drug Administration*) e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), não recomendam associações com paracetamol acima de 325 mg. As associações europeias recomendam uso de morfina oral até 30 mg ao dia e oxicodona até 20 mg ao dia. Também é preconizado o rodízio entre opioides para melhora de resposta à classe.

Em relação aos outros sintomas mais comuns a serem paliados como a constipação, anorexia, delirium, náuseas, prurido, ansiedade e depressão, não sendo sintomas óbvios à inspeção clínica, cabe ao médico e equipe inquirir ativamente sobre os mesmos para identificação e melhor manejo dos sintomas.

CONCLUSÃO

A experiência tem demonstrado grande compreensão do paciente e da família relacionado ao seu estágio de doença, assim como boa aceitação das medidas paliativas, que proporcionam conforto no seguimento dos pacientes terminais.

Maior qualidade no final da vida tem sido proporcionada aos pacientes com câncer e Alzheimer terminais. Outras doenças, em estágio avançado e refratário, como as reumatológicas também podem se beneficiar deste acolhimento e conforto.

As responsabilidades do reumatologista vão desde a identificação do limite da terapêutica

instituída; a progressão inexorável de certas condições e de sintomas a serem avaliados, a ciência das estratégias básicas de tratamento, bem como a identificação dos pacientes e sintomas de difícil manejo, para deste modo, saber o momento do encaminhamento à equipe multidisciplinar de CP.

A incorporação dos cuidados paliativos na reumatologia, enquanto não haja estudos mostrando evidências específicas, será extrapolada de diretrizes de outras especialidades com vistas a melhora de sintomas, conforto e busca de dignidade e qualidade de vida do diagnóstico ao fim de vida.

REFERÊNCIAS

1. Pincus T, Gibson KA, Block JA. Premature Mortality: A Neglected Outcome in Rheumatic Diseases? *Arthritis Care Research*. 2015; 67(8):1043-46.
2. Cho J, Zhou J, Lo D, Mak A, Tay SH. Palliative and end-of-life care in rheumatology: High symptom prevalence and unmet needs. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49(1):156-61.
3. Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, Dionne-Odom JN, Ernecoff NC, Hanmer J, et al. Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2016; 316(20):2104-14.
4. World Health Organization. Integrating palliative care and symptom relief into the response to humanitarian emergencies and crises: a WHO guide [text in the Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/17/Manual-CuidadosPaliativos-vers--o-final.pdf>.
5. Brasil. Ministerio da Saude. Instituto Nacional de Câncer. Cuidados Paliativos Oncológicos: controle de sintomas. Rio de Janeiro: INCA; 2001.
6. Wade S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2007; 46(9):1487-91.
7. Lynch T, Connor S, Clark D. Mapping levels of palliative care development: a global update. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 45(6):1094-106.
8. Pinto CS. Controle de Sintomas. In: Simpósio de Cuidados Paliativos para os Institutos e Hospitais Federais do Rio de Janeiro; 2012.
9. Ferrel BR, Temel JS, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, Smith TJ. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017; 35(1):96-112. 10.
10. Santos FS. Cuidados paliativos: diretrizes, humanização e alívio de sintomas. São Paulo: Atheneu; 2011.
11. Wiermann EG, Diz MP, Caponero R, Lages PS, Araújo CZ, Bettega RT, Souto AK. Consenso brasileiro sobre manejo da dor relacionada ao câncer. *Rev Bras Oncol Clín*. 2014; 10(38):132-143.

Associação entre endometriose e transtorno de ansiedade

Association between endometriosis and anxiety disorder

Igor Marcondes de Andrade¹, João Alfredo Martins¹

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

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre transtorno de ansiedade e endometriose e/ou dor pélvica crônica em pacientes do ambulatório do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. **Métodos:** Estudo observacional prospectivo. Foram avaliadas 217 mulheres, do ambulatório de endometriose e um grupo controle, que responderam ao Inventário de ansiedade de Beck, questionário de auto resposta, entre 07/07/2019 e 30/11/2019. Foi realizada a revisão de prontuários destas pacientes para coleta dos dados. Estes foram analisados para avaliar a associação entre as afecções. **Resultados:** Das 217 pacientes, 21,2% apresentavam endometriose confirmada em exame anatomopatológico; 30% endometriose suspeitada devido a exame de imagem, 22,6% dor pélvica crônica e 26,3% pacientes eram do grupo controle. A média de idade foi de 39,84 anos. As comorbidades mais comuns foram transtorno de ansiedade 27,1%, HAS 15,7% e depressão 12,1%. Quanto à ansiedade, 24,4% das pacientes apresentavam sintomas moderados a grave. Não houve diferença estatística significativa entre transtorno de ansiedade nos grupos estudados em relação ao grupo controle. Houve diferença estatística nas que apresentavam dispareunia com sintomas moderados a graves de ansiedade. **Conclusão:** Não houve correlação entre transtorno de ansiedade e endometriose. Houve associação entre pacientes com endometriose e dispareunia com sintomas ansiosos moderados a graves.

Descritores: Endometriose; Dor Pélvica; Ansiedade

ABSTRACT

Objective: to evaluate the association between anxiety disorder and endometriosis and/or chronic pelvic pain in patients of Endometriosis and Chronic Pelvic Pain Ambulatory of Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (Francisco Morato de Oliveira Hospital). **Methods:** prospective observational study. 217 women were selected from the Endometriosis and Chronic Pelvic Pain Ambulatory and the control group, who answered the Beck Anxiety Inventory, a self-response questionnaire, between 07/07/2019 and 11/30/2019. A review of medical records was performed for data collection. The data were analyzed and used to assess the association between affections. **Results:** Of the 217 patients, 21,2% had endometriosis confirmed in pathology, 30% had endometriosis suspected in imaging, 22,6% had chronic pelvic pain and 26,3% patients in control group. The average age was 39,84 years. The most common comorbidities were anxiety disorder 27,1%, arterial hypertension 15,7% and depression 12,1%. As for anxiety, 24,4% of patients had moderate to severe symptoms of anxiety. No statistically significant difference between anxiety disorder in studied groups in relation to control group. A statistical difference in women with endometriosis who had dyspareunia, showed a greater correlation with moderate to severe symptoms of anxiety. **Conclusion:** No correlation between anxiety disorder and endometriosis was detected. A correlation between patient with endometriosis and dyspareunia with moderate to severe anxiety symptoms.

Keywords: Endometriosis; Pelvic Pain; Anxiety

Correspondência:

Igor Marcondes de Andrade
E-mail: Igor_marcondes_a@hotmail.com
Data de submissão: 19/01/2021
Data de aceite: 22/03/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino
- CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma afecção ginecológica benigna, definida pela presença de implantes de endométrio funcional fora da cavidade uterina, principalmente na pelve, que podem causar lesões inflamatórias. Como os implantes endometriais respondem de forma natural ou induzida às variações nos níveis de estrogênio, a endometriose é considerada uma afecção hormônio-dependente. É uma doença comum e não neoplásica, cujo tecido endometrial ectópico causa um processo inflamatório levando a dismenorreia, dispareunia, dor crônica e infertilidade¹⁻².

Afeta 10% das mulheres na idade reprodutiva. Determinar a prevalência de endometriose na população geral é um desafio porque algumas pacientes são assintomáticas. Nas outras, os sintomas podem ser inespecíficos e o diagnóstico pode necessitar de cirurgia. Em um estudo anterior com mulheres assintomáticas submetidas a laqueadura tubária, a prevalência de endometriose foi de 1 a 7%. Além disso, afeta cerca de 40-80% das pacientes com dor pélvica crônica e/ou infertilidade, cerca de 40-80% apresentam outros sintomas como dismenorreia e dispareunia²⁻⁷.

A fisiopatogênese da endometriose parece ser multifatorial, incluindo tecido endometrial ectópico, alterações imunes, sinalização endócrina aberrante e fatores genéticos. Existem três principais teorias:

1 – Teoria da implantação – a mais aceita e comum das teorias – proposta por Sampson, nos anos 1920, onde a desordem inicial será a partir da menstruação retrógrada, em que as células do endométrio se destacariam e através da tuba uterina, cairiam na cavidade peritoneal. A presença da doença na pelve é atribuída à adesão de fragmentos de endométrio ao epitélio peritoneal, invasão deste epitélio, estabelecimento de suprimento sanguíneo

e indução da resposta imunológica subótima, resultando na sobrevivência do tecido implantado. Evidências suportam essa teoria como a observação do aumento da prevalência em adolescentes com obstruções do trato genital que aumentam o refluxo tubário. No entanto, 90% das mulheres têm menstruação retrógrada e a maioria não desenvolve endometriose, o que sugere que fatores adicionais estão envolvidos⁸⁻¹⁰.

2 – Teoria de desenvolvimento por metaplasia – sugere que o epitélio germinativo dos ovários e dos ductos müllerianos derivados do epitélio celômico se transformam, por metaplasia, em endométrio¹¹⁻¹³.

3 – Teoria de indução – extensão da teoria celômica, propondo que um ou mais fatores imunológicos, endógenos e bioquímicos poderiam induzir a diferenciação endometrial a partir de células indiferenciadas¹³.

Atualmente, considera-se que fatores genéticos, imunológicos, endócrinos e ambientais possam desempenhar um papel importante na patogênese da doença devido às alterações nas características das células endometriais. Sharpe-Timms sugere que o endométrio eutópico de mulheres com endometriose apresenta diferenças fundamentais quando comparadas ao endométrio original de mulheres sem a doença, tanto funcionais como estruturais. Duas dessas diferenças podem explicar a proliferação da endometriose: alterações no ciclo celular e alterações na regulação da apoptose^{2,13-17}.

Em pacientes com endometriose já estabelecida, os sintomas ocorrem devido a alterações inflamatórias causadas pela endometriose. A dor pélvica está associada a produção de mediadores inflamatórios com alterações das fibras nervosas. Além disso, entre os nervos localizados dentro das lesões

endometrióticas. Observa-se proporção significativa de invasão intraneural e perineural pela endometriose. A apresentação clínica envolve além da dor pélvica, dismenorreia, dispareunia, infertilidade ou tumor ovariano. Um estudo mostrou que em 1000 mulheres com endometriose, aproximadamente 80% apresentavam algum tipo de dor, 25% infertilidade e 20% cistos ovarianos (endometrioma). Além disso, a doença pode manifestar-se com diversos outros sintomas a depender do sítio de implantação como disquezia, disúria, constipação, entre outros¹⁸⁻¹⁹.

O diagnóstico definitivo da endometriose é feito pela avaliação anatomopatológica das lesões biopsiadas durante cirurgias (laparoscopia). O diagnóstico presuntivo pode ser usado para os casos não cirúrgicos, utilizando exames de imagem como a ultrassonografia com preparo intestinal e a ressonância magnética para melhor acurácia dos diagnósticos, além do quadro clínico característico²⁰.

Sintomas de endometriose podem afetar o estado emocional e social das pacientes. Por esta razão, a endometriose é considerada uma condição incapacitante que pode comprometer significativamente as relações sociais, sexuais e a saúde mental²¹.

Mulheres com endometriose apresentam maior susceptibilidade a desordens mentais. O diagnóstico para essas desordens muitas vezes é retardado. Foi observada taxa maior de depressão, além de baixa qualidade de vida. Pacientes com dor pélvica crônica, como pacientes com endometriose, tem associação bem estabelecida com doenças psiquiátricas. Isto sugere que a relação é bidirecional. Estas pacientes podem desenvolver depressão ou ansiedade como consequência de viver com dor crônica²²⁻²³.

Os transtornos de ansiedade, definidos como preocupação excessiva, hiperexcitação e

medo, são algumas das condições psiquiátricas mais comuns no Ocidente. Estudos demonstram que mulheres são quase duas vezes mais propensas a serem afetadas por transtornos de ansiedade do que homens (1,9:1), razão mantida através das faixas etárias e não relacionadas a nível socio-econômico. Em termos de custo para a sociedade, o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), é considerado um dos mais impactantes transtornos mentais em relação ao uso do sistema único de saúde, bem como prejuízo funcional no ambiente de trabalho. Pacientes com TAG estão entre os usuários mais comuns da rede básica de saúde, ambulatorios de especialidade e pronto-socorros, o que aumenta consideravelmente os custos não psiquiátricos relacionados aos transtornos de ansiedade²⁴⁻²⁷.

ODSM-5 (Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais), quinta edição de 2014, feito pela Sociedade Americana de Psiquiatria, define como critérios diagnósticos para transtorno de ansiedade generalizada:

A. Ansiedade e preocupação excessivas, ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos 6 meses, com diversos eventos e atividades.

B. Dificuldade de controlar a preocupação.

C. A ansiedade e a preocupação estão associadas com três ou mais dos seguintes sintomas: inquietação, fadigabilidade, dificuldade em concentrar-se, irritabilidade, tensão muscular ou perturbação do sono.

D. A ansiedade, preocupação ou sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

E. A perturbação não se deve aos efeitos de uma substância ou outra condição médica.

F. A perturbação não é mais bem explicada por outro transtorno mental.

O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) é uma das escalas clínicas mais usadas para avaliação de transtorno de ansiedade. Em estudos prévios foram mostrados altos níveis de correlação. O BAI tem moderada a boa especificidade e alta sensibilidade. Além disso, o BAI mostrou boa aceitabilidade, boa distribuição, e várias validações por grupos em diferentes níveis de ansiedade, e validação para o português²⁸⁻²⁹.

OBJETIVO

Correlacionar a intensidade dos sintomas da endometriose com a prevalência e intensidade dos sintomas do transtorno de ansiedade, avaliando a associação entre as doenças.

MÉTODOS

O estudo foi observacional prospectivo. Foram selecionadas 160 pacientes em seguimento de endometriose e dor pélvica crônica do ambulatório de endometriose do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. O grupo controle de pacientes foi selecionado seguindo as características amostrais semelhantes às do grupo estudado no Setor de Patologia do Trato Genital Inferior, que faziam coleta de exame para colpocitologia oncótica. Foram distribuídos questionários de autor resposta do Inventário de ansiedade de Beck, associado a algumas perguntas sobre o tratamento atual, antes das consultas e da coleta da citologia oncótica. As pacientes tiveram o direito de responder ou não ao questionário e suas identidades foram preservadas. Além disso, foi realizada revisão de prontuários do HSPE para coleta de dados. As respostas

dos questionários e os dados dos prontuários foram colocados em uma tabela para realizar as associações. Foram incluídas no estudo mulheres em idade reprodutiva com dores pélvicas crônicas e/ou endometriose e pacientes controle assintomáticos em idade reprodutiva, que aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Não foram incluídas mulheres que desistiram de participar do estudo, mulheres no climatério e grávidas.

Todas as decisões quanto a tratamentos clínicos ou cirúrgicos foram tomadas de acordo com indicações médicas e especializadas para cada caso e conforme protocolo do Setor de Endometriose do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, não sofrendo influência da aplicação dos questionários. Seus escores foram calculados após a definição de tratamento.

As variáveis coletadas foram: idade, presença e localização da doença, cirurgias (ano e via de acesso), amenorreia, métodos para amenorreia ou anticoncepção, paridade, sintomas de endometriose e controle destes (dismenorreia, dor acíclica, disquezia, disúria, dispareunia, obstipação, infertilidade), comorbidades, comorbidades psiquiátricas e tratamento atual de sintomas ansiosos pelo questionário de Beck.

Os dados coletados foram tratados através do programa de análise estatística EPI info 7 conduzindo análise descritiva e regressão múltipla. Os dados contínuos foram reportados em forma de média e desvio padrão ou mediana e quartis, a depender da normalidade da distribuição. Os dados categóricos foram expressos em forma de frequência absoluta e porcentagens.

O estudo foi cadastrado na Plataforma Brasil e obteve aprovação do CEDEP, CAAE número 14641119.1.0000.5463.

RESULTADOS

A amostra de pacientes foi coletada entre dia 07/07/2019 e dia 30/11/2019. Foram incluídas mulheres que vieram à consulta no Setor de Endometriose e Dor Pélvica Crônica do HSPE e o grupo controle de mulheres que vieram para coleta do material para colpocitologia oncológica. Foram entregues questionários de autopreenchimento antes das consultas e dos exames de citologia oncológica e coletada informações dos prontuários das pacientes. O grupo total foi composto por 235 mulheres. Não foram incluídas no estudo pacientes no climatério e uma gestante. Além disso, foram excluídas 4 pacientes devido à ausência de dados epidemiológicos suficientes para o estudo.

No total, participaram do estudo 217 mulheres. Destas, 46 (21,2%) apresentaram endometriose (EDP) confirmada por anatomopatológico; 65 (30%) suspeitada devido a exame de imagem; 49 pacientes (22,6%) com (DPC) sem endometriose confirmada ou exame de imagem sugestivo e 57 (26,3%) como grupo controle.

A média de idade foi de 39,84 (+7,83) anos, com variações de 18 a 55 anos. Quanto a paridade, 38% eram nuligestas, 26,2% primigestas e 35,4% com duas gestações ou mais. Do total, 30% das pacientes tinham um filho vivo e 30,4% dois ou mais. Ainda 10,1% das pacientes relataram um episódio de abortamento ou mais.

Em relação às comorbidades das pacientes, as mais comuns foram hipertensão arterial crônica (15,7%); depressão (12,1%) e diabetes melitus tipo 2 (4,8%). A comorbidade mais observada, sendo atual ou tratada em algum momento da vida foi transtorno de ansiedade (27,1%). Do total, 22,1% usavam algum tipo de medicação psiquiátrica, para

ansiedade ou não. As mais comuns eram sertralina (10,4%) e escitalopram (8,3%).

Quanto às pacientes com endometriose, das 160 mulheres 31,3% haviam sido submetidas a cirurgia e 68,8% não. Das operadas, 86,4% foram por vídeo laparoscopia. Das com endometriose confirmada por exame anatomopatológico, os locais mais comuns de implantação foram ovarianas (68,7%), intestinais (22%) e peritônio (8,8%). O tipo de cirurgia mais comumente realizada foi a ooforoplastia (52,6%). O tempo médio decorrido da cirurgia com diagnóstico de endometriose foi de 4,3 anos, com mínimo de 1 ano e máximo de 21 anos.

Das pacientes com endometriose suspeitada por clínica e exame de imagem sugestivo, os principais locais de alteração ao exame ultrassonográfico foram ovários (70,5%) e intestinos (24%). Os principais locais de alteração ao exame de ressonância magnética foram região retrocervical (37,7%), intestinal (25,1%), ovariana (23%) e ligamento uterossacro (18,9%).

Em relação à menstruação, 58,5% estavam em amenorreia e 41,4% não. Destas, 74% não usavam qualquer método anticoncepcional para amenorreia e 26% usavam algum método, sendo o principal a pílula oral combinada (29,8%) e pílula de progestina isolada (18,4%).

Na presença de endometriose e dor pélvica crônica 33,3% apresentavam controle da dor e 66,7% não. Do total, 65,3% tinham dismenorreia, sendo 56,6% de forma intensa. Observou-se que 50,4% apresentavam dispareunia, 28,1% disquezia, 23,7% disúria e 60,1% dor acíclica. Naquelas com dor acíclica, 32,9% apresentavam dor diária, 44,3% entre 2 e 5 vezes na semana, 17,8% de 1 a 3 vezes ao mês e 5,1% raramente. Do total, 36,6% queixavam-se de obstipação.

Quanto à avaliação do total das pacientes em relação aos sintomas ansiosos usando a pontuação da escala de Beck, 24,4% tinham ansiedade moderada a grave segundo a pontuação da escala. Os principais sintomas relatados foram dificuldade digestiva ou desconforto abdominal (43,4%), irritabilidade (41,5%) e incapacidade de relaxar (38,7%).

Na análise comparativa quanto à idade, não houve diferença estatística, exceto entre o grupo controle e o grupo EDT confirmada. Estas tinham idades maiores. Esta análise comparativa foi realizada com o método ANOVA. Isto pode ser um viés de confusão, devido ao fato de os grupos não terem sido randomizados.

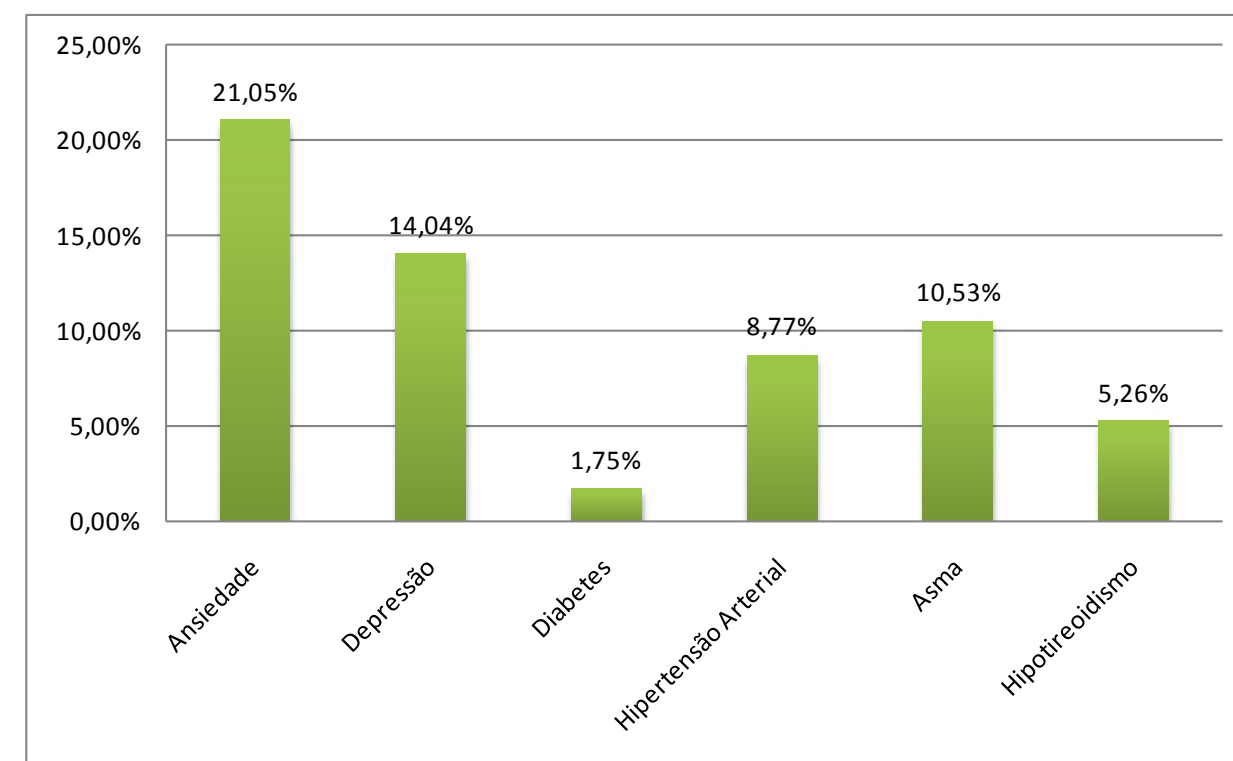


Figura 1: Frequência de Comorbidades no grupo controle

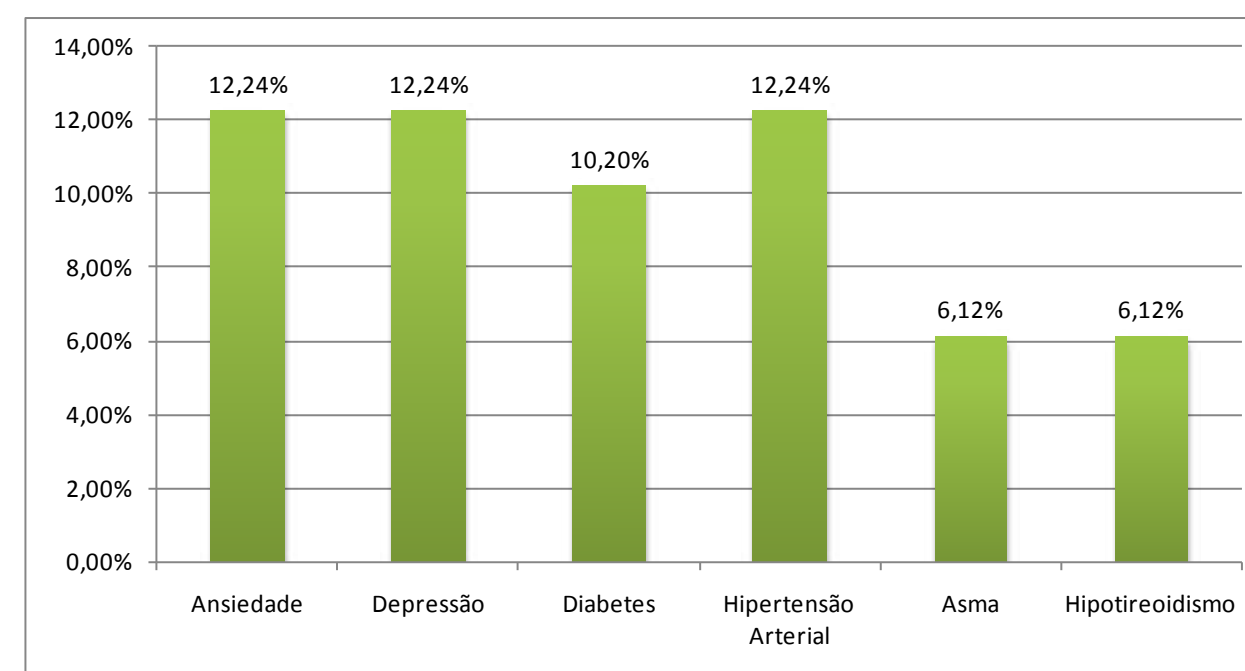


Figura 2: Frequência de Comorbidades grupo de Dor Pélvica Crônica

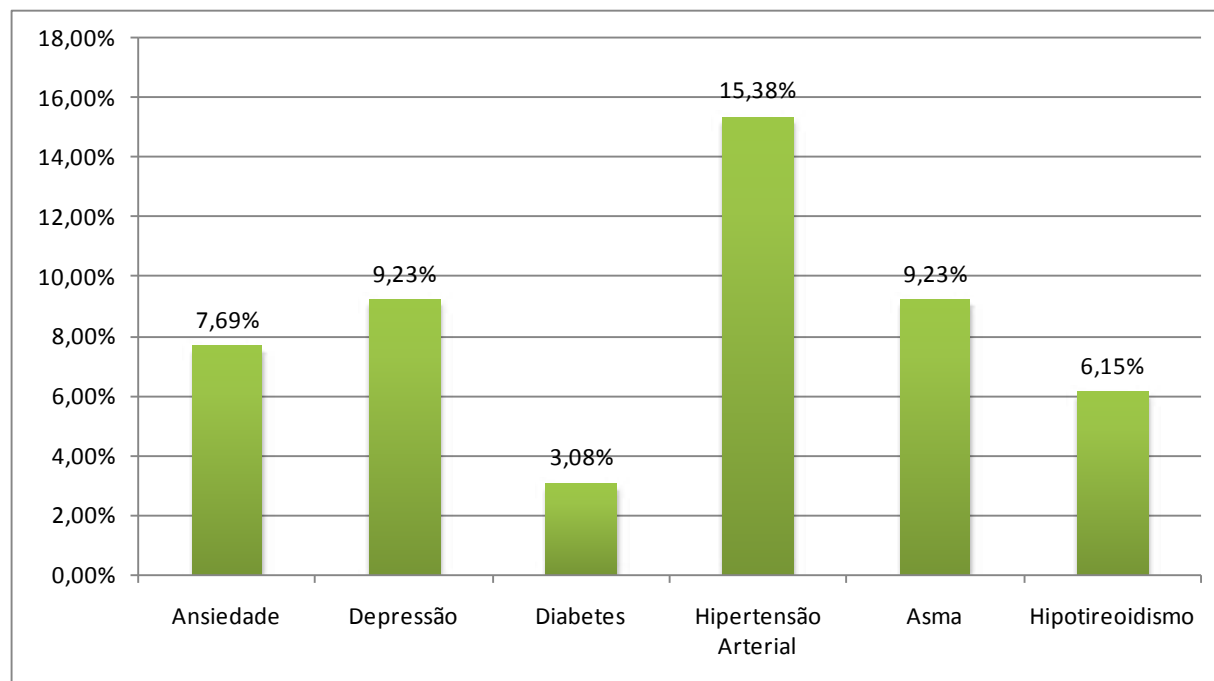


Figura 3: Frequência de Comorbidades grupo endometriose suspeita

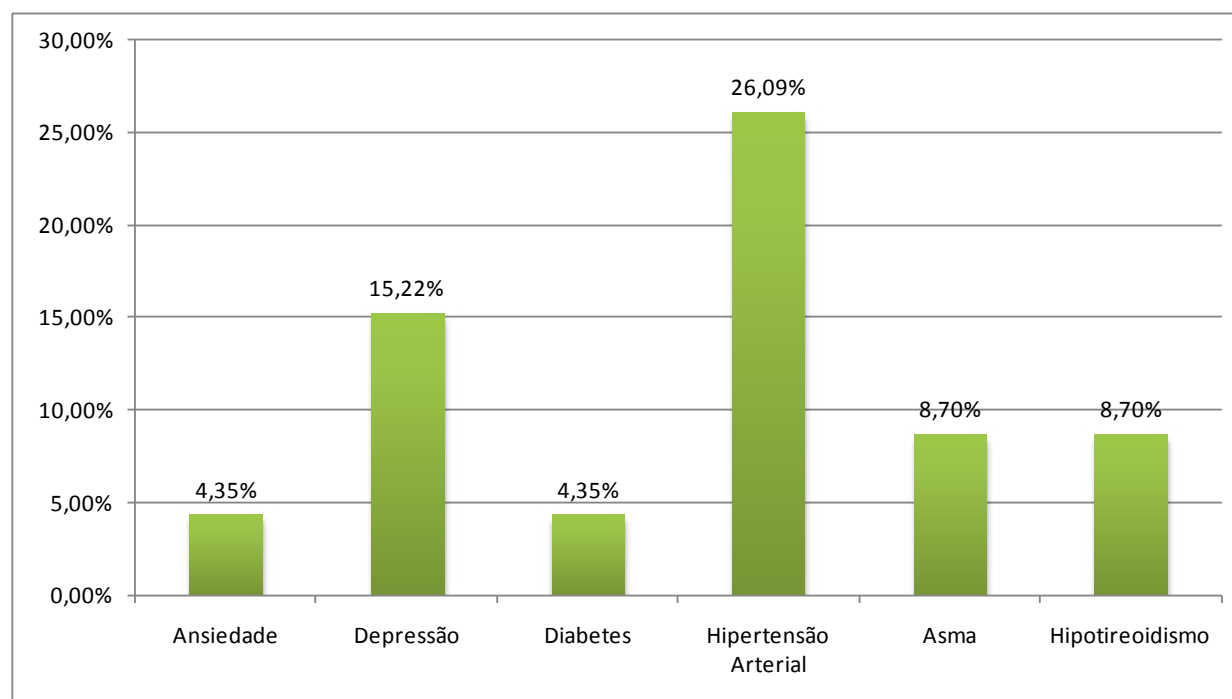


Figura 4: Frequência de Comorbidades grupo endometriose confirmada

Não houve diferença estatística significativa da frequência de comorbidades apresentadas por grupos mostrados nas figuras de 1 a 4.

Na aplicação do questionário de Beck, em relação às pacientes com sintomas moderados a graves, não houve diferença estatística entre os grupos. A frequência de ansiedade foi maior no grupo controle que no grupo DPC e EDT confirmada. Não houve diferença estatística

entre a pontuação no BAI entre os grupos.

Não houve também diferença estatística entre os grupos quanto à amenorreia e avaliação do controle de dor da endometriose e dor pélvica crônica, com a avaliação de sintomas ansiosos pela escala de Beck.

Mulheres com EDT e dispareunia tiveram maior correlação com sintomas moderados a graves de ansiedade ($p=0,016$).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O estudo proposto destinava-se a avaliar a associação da endometriose com transtorno de ansiedade, visto que a literatura informa que pacientes com endometriose e dor pélvica estão mais sujeitas a desordens mentais²². Os grupos analisados foram muito semelhantes em relação aos dados epidemiológicos como faixa etária, comorbidades e paridade. As pacientes dos grupos estudados apresentaram níveis semelhantes de sintomas ansiosos em relação ao grupo controle, sem diferença estatística significativa. Inclusive, o grupo controle teve mais pacientes com diagnóstico de transtorno de ansiedade em relação às pacientes com endometriose do ambulatório, porém sem diferença estatística. Algumas explicações possíveis para esses resultados podem estar associadas ao perfil da população que o hospital atende. Pacientes servidoras públicas, principalmente professoras, com uma boa parcela que trabalha no sistema de ensino público, podem estar mais expostas a fatores estressantes e carga de trabalho elevada. Esta parcela da população parece apresentar altos níveis de estresse e desordens mentais³⁰. Na abordagem ambulatorial, como primeiro tratamento, é oferecido uma modalidade de tratamento hormonal para indução de amenorreia. Como associação para o tratamento, para controle de dor crônica são utilizados coanalgésicos da classe dos antidepressivos como amitriptilina. Esse tratamento da dor pode ser um viés para observação de sintomas, depressão e ansiedade.

Outro viés possível pode estar relacionado ao fato das pacientes com dor pélvica crônica e endometriose terem acompanhamento médico horizontal e contínuo e das pacientes do grupo controle não apresentarem nenhum tipo de seguimento especializado ou horizontal conhecido. O seguimento do ambulatório de dor pélvica e endometriose, além de horizontal, aborda diferentes aspectos da saúde da paciente além da comorbidade em questão. Isso pode trazer benefícios em relação a outras áreas da saúde da mulher³¹.

Não houve correlação entre a intensidade dos sintomas ansiosos e o estado de amenorreia das pacientes e o controle de dor em relação à endometriose e dor pélvica crônica. Foi observado que a intensidade de sintomas ansiosos, não está relacionada à dor e pode acontecer mesmo em vigência de tratamento adequado da endometriose. Isso mostra que há pouca correlação entre ansiedade e dor nestas pacientes. Não foram avaliados neste estudo aspectos gerais da qualidade de vida das pacientes podendo influir mais nos sintomas ansiosos do que especificamente na dor³².

As pacientes do grupo com EDT confirmada e dispareunia, mostraram maiores escores de ansiedade de moderada a grave. Isso demonstra conforme estudos anteriores, como a saúde sexual é importante para a saúde da mulher, dentre estas das pacientes com endometriose. A dispareunia, que é uma característica importante das pacientes com endometriose, influencia a qualidade de vida e pode gerar sintomas ansiosos. Uma boa saúde sexual melhora o bem-estar do casal e da paciente podendo amenizar os sintomas ansiosos decorrentes do transtorno de ansiedade, ou caso os sintomas ansiosos sejam gerados pela doença. A indagação sobre sintomas como dispareunia e o tratamento da endometriose com vistas à melhora deste, deve ser buscada não só para implemento da qualidade de vida mas com vistas também à melhora dos sintomas ansiosos que a paciente possa vir a ter³³.

Apesar da correlação buscada por este estudo não ter sido observada, as pacientes com endometriose apresentam, segundo outros estudos, maiores níveis de depressão, infertilidade e baixa qualidade de vida²³. O transtorno de ansiedade não pode ser correlacionado com o surgimento de endometriose. Porém, o transtorno de ansiedade não deve ser excluído na avaliação destas pacientes, podendo o tratamento influenciar e melhorar o quadro clínico atual.

Concluindo não foi encontrada correlação entre transtorno de ansiedade e endometriose. Houve associação entre as pacientes com endometriose e dispareunia com a presença de sintomas ansiosos moderados a graves.

REFERÊNCIAS

- 1 – Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of endometrium in endometriosis. J Soc Gynecol Investig. 2006; 13(7):467-76.
- 2 – Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. Science. 2005; 308(5728):1587-9.
- 3 - Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018; 51:1-15.
- 4 - Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN. Epidemiology of endometriosis among parous women. Obstet Gynecol. 1995; 85(6):983-92.
- 5 – Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am. 1997; 24:235-58.
- 6 – Vinatier D, Cosson M, Dufourd P. Is endometriosis an endometrial disease? Eur J Obst Gynecol Rep Biol. 2000; 91:113-25.
- 7 – Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet. 2004; 364(9447):1789-99.
- 8 – Sampson JA. Intestinal adenomas of endometrial type. Their importance and their relation to ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary). Arch Surg. 1922; 5:217-80.
- 9 – Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination to the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol. 1927; 14:422-69.
- 10 – Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. J Am Coll Obstet Gynecol. 1984; 64:151-54.
- 11 – Meyer R. Über den stauung der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyonnetitis sarcomatosa. Zentralbl Gynakol. 1919; 36:745-59.
- 12 – Fujii S. Secondary müllerian system and endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1991; 165(1):219-25.
- 13 – Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001; 96:21-34.
- 14 – Sharpe-Timms KL. Endometrial anomalies in women with endometriosis. Ann N Y Acad Sci. 2001; 943:131-47.
- 15 – Meresman FG, Vighi S. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. Fertil Steril. 2000; 74:760-66.
- 16 – Hopwood D, Levison AD. Atrophy and apoptosis in cyclical human endometrium. J Pathol. 1976; 119:159-66.
- 17 – Otsuki Y, Misaki O, Sugimoto O. Cyclic bcl-2 gene expression in human uterine endometrium during menstrual cycle. Lancet. 1994; 344:28-29.
- 18 - Anaf V, Simon P, Nakadi IE, Fayt I, Buxant F, Simonart T, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. Hum Reprod. 2000;15(8):1744-50.
- 19 - Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, Stratton P. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. Fertil Steril. 2008; 89(3):538-45.
- 20 - No authors listed. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril. 1997; 67(5):817-21.
- 21 - Lagana AS, La Rosa VL, Rapisarda AM, Valenti G, Sapia F, Chiofalo B, et al. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. Int J Womens Health. 2017; 9:323-30.
- 22 - Lorençatto C, Vieira MJ, Pinto CL, Petta CA. Avaliação da frequência de depressão em pacientes com endometriose e dor pélvica. Rev Assoc Med Bras. 2002; 48(3):217-21.
- 23 - Goesling J, Lin LA, Clauw DJ. Psychiatry and Pain Management: at the Intersection of Chronic Pain and Mental Health. Curr Psychiatry Rep. 2018; 20(2):12.
- 24 – Schneier FR, Blanco C, Campeas R, Lewis-Fernandez R, Lin SH, Marshall R, et al. Citalopran treatment of social anxiety disorder with comorbial major depression. Depress Anxiety. 2003; 17(4):191-96.
- 25 – Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. Can J Psychiatry. 2006; 51(2):100-13.
- 26 – Hoffman DL, Dukes EM, Wittchen HU. Human and economic burden of generalized

- anxiety disorder. Depress Anxiety. 2008; 25:72-90.
- 27 – Fogarty CT, Sharma S, Chetty VK, Culpepper L. Mental health conditions are associated with increased health care utilization among urban family medicine patients. J Am Board Fam Med. 2008; 21(5):398-407.
- 28 – Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J Consult Clin Psychol. 1988; 56(6):893-97.
- 29 - Quintão S, Delgado AR, Prieto G. Validity study of the beck anxiety inventory (Portuguese version) by the rasch rating scale model. Psicol Reflex Crit. 2013; 26(2):305-310.
- 30 - Soria-Saucedo R, Lopez-Ridaurab R, Lajous M, Wirtz VJ. The prevalence and correlates

- of severe depression in a cohort of Mexican teachers. J Affect Disord. 2018; 234:109-116.
- 31 - Sepulcri RP, Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 142(1):53-6.
- 32 - Friendl F, Riedl D, Fessler S, Wildt L, Walter M, Richter R, et al. Impact of endometriosis on quality of life, anxiety, and depression: an Austrian perspective. Arch Gynecol Obstet. 2015; 292(6):1393-9.
- 33 - Moyneur E, Dea K, Derogatis LR, Vekeman F, Dury AY, Labrie F. Prevalence of depression and anxiety in women newly diagnosed with vulvovaginal atrophy and dyspareunia. Menopause. 2020; 27(2):134-142.

Frequência de anticorpos antifosfolípides (aPL) e eventos trombóticos em pacientes com COVID-19

Antiphospholipid antibodies (aPL) frequency and thrombotic events in patients with COVID-19

Danielle Arraes Rubini¹, Renata Ferreira Rosa¹

Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: A doença provocada pelo novo coronavírus, chamada de Covid-19, é uma enfermidade viral com apresentação clínica muito variável, desde quadros assintomáticos até quadros graves com falência de múltiplos órgãos e morte. Estudos recentes descrevem a crescente incidência de trombozes arteriais e venosas em pacientes com Covid-19, o que sugere potencial trombogênico da doença. Esse quadro poderia ser explicado apenas pelo estado pró-trombótico induzido pelo processo inflamatório exacerbado da sepse, no entanto, a presença de anticorpos antifosfolípides neste cenário corroboraria com a possível patogênese imunomediada das complicações trombóticas. **Objetivo:** Avaliar a frequência de anticorpos antifosfolípides nos pacientes com Covid-19, bem como descrever seu perfil demográfico, fatores cardiovasculares e eventos trombóticos. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional transversal em pacientes com diagnóstico de Covid-19, confirmados por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa no qual foram selecionados pacientes que apresentavam dosagem de anticorpos antifosfolípides e proteínas do complemento em prontuário. Dados demográficos, resultados de exames, manifestações clínicas (incluindo a presença de trombose) e o tratamento medicamentoso foram obtidos a partir do prontuário eletrônico. Inicialmente os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas e para variáveis numéricas, medidas resumo (média e desvio padrão). **Resultados:** O estudo incluiu 48 pacientes, dos quais 34 (70.8%) eram do sexo masculino. A média de idade encontrada foi de 63.15 ± 10.79 anos. Dentre as comorbidades analisadas, observou-se que hipertensão arterial sistêmica era a mais comum acometendo 31 (64.6%) pacientes. Ocorreram seis eventos trombóticos (12.5%), sendo dois arteriais (33.3%) e quatro venosos (66.6%). Em relação à positividade de anticorpos antifosfolípides, anticoagulante lúpico foi positivo em dez pacientes (28.83%); anticardiolipina IgM em 2 (4.17%) e IgG em um paciente (2.08%). A anti β2 glicoproteína I IgM foi encontrada em três pacientes (6.25%) e aβ2GPI IgG em dois (4.17%). Dentre quatro pacientes com embolia pulmonar, três apresentaram positividade para anticorpos antifosfolípides, sendo um com anticardiolipina IgM reagente moderado e dois com anticoagulante lúpico positivo. Um paciente com trombose de artéria pulmonar apresentou anticoagulante lúpico positivo. Quanto à análise do complemento, somente um (2.08%) apresentou consumo de C4. **Conclusão:** Neste estudo não foi possível afirmar que há relação causal entre os anticorpos antifosfolípides e trombose. Se os anticorpos antifosfolípides contribuem para a disfunção e ativação endotelial na COVID-19 não é claro, devendo-se encorajar novos estudos para elucidar se a presença destes representa um epifenômeno ou real associação etiopatogênica.

Descritores: Infecções por coronavírus; Embolia e trombose; Síndrome antifosfolipídica

ABSTRACT

Introduction: The disease caused by the new coronavirus, called Covid-19, is a viral disease with a very variable clinical presentation, from asymptomatic cases to severe cases with multiple organ failure and death. Recent studies describe the increasing incidence of arterial and venous thrombosis in patients with Covid-19, which suggests the thrombogenic potential of the disease. This picture could be explained only by the prothrombotic state induced by the exacerbated inflammatory process of sepsis, however, the presence of antiphospholipid antibodies in this scenario would corroborate the possible immunomediataed pathogenesis of thrombotic complications. **Objective:** To evaluate the frequency of antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19, as well as to describe their demographic profile, cardiovascular factors and thrombotic events. **Methods:** This is an observational cross-sectional study in patients diagnosed with Covid-19, confirmed by polymerase chain reaction via reverse transcriptase, in which patients were selected who presented dosage of antiphospholipid antibodies and complement proteins in medical records. Demographic data, test results, clinical manifestations (including the presence of thrombosis) and drug treatment were obtained from the electronic medical record. Initially, the data were analyzed descriptively. For categorical variables, absolute and relative frequencies were presented and for numerical variables, summary measures (mean and standard deviation). **Results:** The study included 48 patients, of whom 34 (70.8%) were male. The average age found was 63.15 ± 10.79 years. Among the analyzed comorbidities, it was observed that systemic arterial hypertension was the most common, affecting 31 (64.6%) patients. There were six thrombotic events (12.5%), two arterial (33.3%) and four venous (66.6%). Regarding the positivity of antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant was positive in ten patients (28.83%); anticardiolipin IgM in 2 (4.17%) and IgG in one patient (2.08%). Anti β2 glycoprotein I IgM was found in three patients (6.25%) and aβ2GPI IgG in two (4.17%). Among four patients with pulmonary embolism, three were positive for antiphospholipid antibodies, one with moderate reagent IgM anticardiolipin and two with positive lupus anticoagulant. One patient with pulmonary artery thrombosis had a positive lupus anticoagulant. As for the complement analysis, only one (2.08%) presented C4 consumption. **Conclusion:** In this study it was not possible to state that there is a causal relationship between antiphospholipid antibodies and thrombosis. Whether antiphospholipid antibodies contribute to endothelial dysfunction and activation in COVID-19 is unclear, and further studies should be encouraged to elucidate whether their presence represents an epiphenomenon or real etiopathogenic association.

Keywords: Coronavirus infections; Embolism and thrombosis; Antiphospholipid syndrome

Correspondência:	Trabalho realizado:
Danielle Arraes Rubini E-mail: dani27cat@hotmail.com Data de submissão: 19/01/2021 Data de aceite: 24/03/2021	Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença provocada pelo novo coronavírus, chamada de Covid-19, é uma enfermidade viral com apresentação clínica muito variável, alcançando desde pacientes assintomáticos até doença grave com falência de múltiplos órgãos, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e morte. Dentre os sintomas mais comuns estão a febre, tosse seca, mialgia, fadiga extrema, anosmia, disgeusia, náuseas e cefaleia¹⁻⁴.

A maioria dos casos de COVID-19 apresentam bom desfecho, porém quando associada à SDRA os pacientes enfrentam tempo longo de internação com ventilação mecânica, por vezes acompanhada de envolvimento de múltiplos órgãos, incluindo sistemas hematológico, gastrointestinal, neurológico, cardiovascular e renal. Uma possível explicação para esta rápida e grave deterioração é a síndrome de libertação de citocinas, ou “tempestade de citocinas”^{2,5}.

Em relação à patogenia, as infecções virais podem desencadear resposta imune vigorosa, com uma cascata de eventos que envolvem tanto a imunidade inata como adaptativa. Estudos atuais tentam compreender a participação da Covid-19 no surgimento de resposta imune inflamatória semelhante a condições auto-inflamatórias e autoimunes. Mecanismos potenciais que explicam a ligação entre autoimunidade e Covid-19 incluem mimetismo molecular e ativação espectadora. Um exemplo é a descoberta que o coronavírus compartilha pentapeptídeos com surfactante pulmonar e proteínas relacionadas, que podem ser responsáveis por danos pulmonares direcionados autoimunes⁶.

Embora a etiologia exata das doenças auto-imunes ainda seja desconhecida, existem

vários fatores que contribuem para o seu aparecimento como a predisposição genética, fatores hormonais, agentes físicos e ambientais, infecções bacterianas, fúngicas e virais. Os vírus não só partilham respostas imunitárias com doenças auto-imunes, mas também podem quebrar a tolerância imunológica por uma variedade de mecanismos que incluem mímica molecular e propagação de epítomos^{2,6}.

Com o aumento progressivo do número de casos graves da Covid-19, houve uma constatação mundial da alta incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar nesse perfil de pacientes, sugerindo um potencial trombogênico aumentado da doença. Helms et al.⁷ avaliaram 150 pacientes atendidos em unidade de terapia intensiva (UTI) por SDRA associada ao Covid-19 e foram observados até 64 eventos trombóticos, incluindo embolia pulmonar, trombose venosa profunda, isquemia cerebral e mesentérica, dentre outros⁶⁻⁸.

Em parte, esse quadro poderia ser explicado pela resposta inflamatória sistêmica em pacientes infectados resultando em danos endoteliais, aumento da geração de trombina e redução da fibrinólise endógena, sendo esse estado pró-trombótico chamado de coagulopatia induzida pela sepse (CIS). Aparentemente, as citocinas inflamatórias são os fatores mais importantes mediadores da desordem do sistema de coagulação. Além disso, foi sugerido em alguns trabalhos a capacidade do vírus em ativar a cascata de coagulação^{2,9}.

Entretanto três pacientes diagnosticados com Covid-19 gravemente doentes apresentaram positividade para anticorpos antifosfolípides e uma manifestação trombótica em um estudo feito por Zhang et al. anticorpos anticardiolipina (aCL), anti β2 glicoproteína I (aβ2GPI) e anticoagulante lúpico (LA) positivos foram todos relatados em alguns estudos, mas,

vale ressaltar que a presença destes anticorpos na população em geral, especialmente em estados de infecção, pode ocorrer^{6,10-11}.

Estes anticorpos são tipicamente encontrados de forma persistente em indivíduos com síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF), caracterizada por eventos trombóticos (arteriais ou venosos) e/ou morbidade gestacional. Em indivíduos com outras doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) estes anticorpos representam a principal causa de trombose, determinando síndrome antifosfolípide secundária.

OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo avaliar a frequência de anticorpos antifosfolípidos (aPL) nos pacientes com Covid-19, bem como descrever seu perfil demográfico, fatores cardiovasculares e eventos trombóticos.

MÉTODOS

Este é um estudo observacional transversal, sobre pacientes com Covid-19, internados em enfermaria no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

O grupo de estudo é composto por pacientes com diagnóstico de Covid-19 confirmado pelo método de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) de nasofarínge e orofarínge ou através de sorologia para pesquisa de anticorpos IGG e IGM para coronavírus.

Foram selecionados os pacientes que apresentaram em levantamento de prontuário dosagem de anticorpos antifosfolípidos (aCL, aβ2GPI e LA) e proteínas do sistema complemento (C3/C4) durante o período de

internação. Quanto à metodologia laboratorial, foram consideradas as pesquisas de aCL IgM/IgG segundo a técnica de quimioluminescência, aβ2GPI IgM/IgG por ELISA, LA detectado de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (SITH) e as proteínas do sistema complemento (C3/C4) por turbidimetria. Os dados demográficos, resultados de exames, manifestações clínicas (incluindo a presença de trombose) e o tratamento medicamentoso foram obtidos a partir do prontuário eletrônico.

Após a obtenção dos dados, foi realizada a descrição da frequência dos aPL na amostra, determinando o desfecho primário. O desfecho secundário foi a descrição do perfil demográfico, fatores cardiovasculares e eventos trombóticos.

Inicialmente os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas e para variáveis numéricas, medidas resumo (média e desvio padrão).

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo apenas casos comprovados de Covid-19 por RT-PCR nasofarínge e orofarínge ou sorologia para coronavírus, internados em enfermaria do IAMSPE-SP. Pacientes de ambos os sexos e grupos etários variados foram considerados.

Critérios de não inclusão

Pacientes com as seguintes condições foram excluídos do grupo de estudo: portadores de síndrome antifosfolípide primária ou secundária, usuários prévios de anticoagulantes.

RESULTADOS

O estudo incluiu 48 pacientes, dos quais 34 (70.8%) eram do sexo masculino. A média de idade encontrada foi de 63.15 ± 10.79 anos.

Dentre as comorbidades analisadas, verificou-se que hipertensão arterial sistêmica foi a mais comum com 31 (64.6%) pacientes, seguida de diabetes mellitus com 21 (43.7%), obesidade (IMC acima de 30 kg/m²) com 12 (25%), histórico de tabagismo em 7 (14,6%) e doenças autoimunes em 5 (10.4%), que englobaram hipertireoidismo, artrite reumatóide e psoríase. A figura 1 mostra a frequência de todas as

comorbidades levantadas no estudo.

A média do tempo de internação foi de 15.44 ± 12.35 dias. Encontramos seis eventos trombóticos (12.5%), sendo dois eventos arteriais (33.3%), duas trombozes de artéria pulmonar (TAP), e quatro venosos (66.6%), uma trombose venosa profunda (TVP) e três embolias pulmonares (EP).

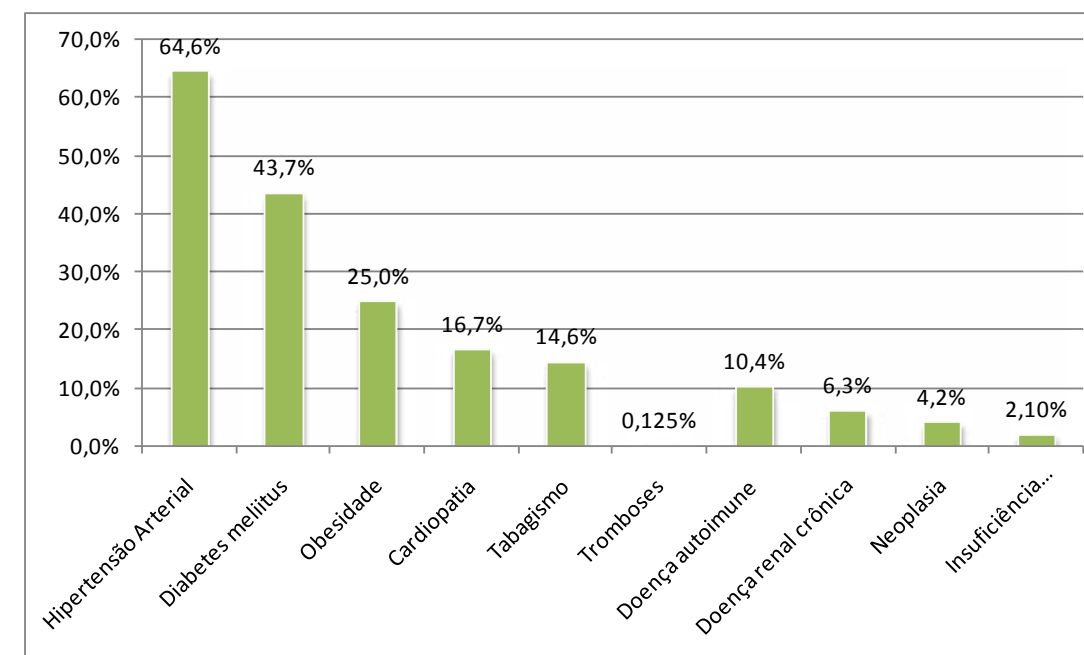


Figura 1: Frequência comorbidades nos pacientes diagnosticados com Covid-19

Em relação a positividade de aPL, o LA foi positivo em dez pacientes (28.83%); aCL IgM em 2 (4.17%) um com reagente moderado (50,7 MPL/ml; valor de referência 40 a 79,9 MPL/ml para reagente moderado) e IgG em um paciente (2.08%), o qual apresentou reagente moderado (61,2 GPL/ml, valor de referência 40 a 79,9 GPL/ml para reagente moderado). O aβ2GPI IgM foi encontrado em três pacientes (6.25%) e aβ2GPI IgG em dois (4.17%), todos reagentes fracos. A apresentação dos aPL em cada evento trombótico esta representada na tabela 1.

Dentre os quatro pacientes com embolia pulmonar, três apresentaram positividade para aPL, sendo um com aCL IgM reagente moderado

e dois com LA positivo. Um paciente com trombose de artéria pulmonar apresentou LA positivo. Não houve dupla ou tripla positividade de aPL entres os pacientes estudados. Nos dois eventos trombóticos restantes (um TAP e uma TVP) não houve positividade de aPL.

Quanto à análise do complemento, somente um (2.08%) apresentou consumo de C4. Em relação ao tratamento a grande maioria (89.58%) estava em uso de heparina de baixo peso molecular em dose profilática e em nenhum evento trombótico os pacientes estavam em uso de anticoagulação plena. O número de óbitos na amostra foi de três (6.25%).

Tabela 1: Descrição dos (aPL) dentre os pacientes que apresentaram trombose

Paciente	Trombose arterial	Trombose venosa	Sítio de trombose	LA	aCL IGM VR>15 MPL/ml	aCL IGG VR>20 GPL/ml	aB2GPI IGM VR>8U/ml	aB2GPI IGM VR>8U/ml
1	Sim	Não	Trombose de artéria pulmonar	Negativo	4,0	2,0	0,8	0,8
2	sim	Não	Trombose de artéria pulmonar	Positivo	4,1	2,0	0,7	0,7
3	Não	Sim	Trombose de artéria profunda	Negativo	3,1	2,0	0,6	1,4
4	Não	Sim	Trombose de artéria pulmonar	Negativo	50,7	2,0	4,7	0,5
5	Não	Sim	Trombose de artéria pulmonar	Positivo	2,6	2,0	0,8	1,4
6	Não	Sim	Trombose de artéria pulmonar	Positivo	2,0	2,0	1,0	2,2

DISCUSSÃO

O coronavírus é um vírus de RNA de fita simples que interage com as células alvo por meio da ligação de sua principal glicoproteína de membrana, a proteína S, com proteínas de superfície de membrana celulares epiteliais, como a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), de forma predominante. A ACE2 é expressa na superfície celular em diferentes órgãos, como coração, rins, endotélio, fígado, células intestinais e células alveolares tipo II que incluem 83% do total das células que apresentam este receptor. Após a entrada do vírus na célula o mesmo é reconhecido por receptores de reconhecimento padrão (PPR), tais como os do tipo Toll (*Toll like receptors*, TLR) 3,7 e 9 nos endossomos, assim como via receptores RIG1 citosólico (RLRs), precipitando cascatas de sinalização, induzindo fatores de transcrição como fator nuclear kappa B (NF-κB) e fator regulador de interferon (IFN) e, culminado na transcrição de IFN e citocinas pró-inflamatórias^{1,5-6,12}.

A evasão viral do sistema imunológico associada à desregulação imune nas fases iniciais da doença é responsável pelo fenômeno chamado “tempestade de citocinas”, característica da Covid-19 grave^{4,9,11}. Em resposta ao vírus, o sistema imunológico

inato libera citocinas para antagonizá-lo e recrutar respostas imunes adicionais. Entre as citocinas liberadas estão: IL-1β, IL-10, IL-8, TNF, interferon gama, IL-7 e IL-6.¹¹ Estes altos níveis de citocinas intensificam o potencial destrutivo gerado pelo vírus, levando à disfunção adicional inflamatória e trombótica. Além disso, podem por meio de estresse oxidativo e produção de espécies reativas de oxigênio, causa hipercoagulabilidade por ativação plaquetária e aumento de trombopoetina. Existem muitos receptores na superfície da membrana capazes de se ligar a IL-8, inclusive em plaquetas, podendo ser esta uma das vias de ativação. Já a IL6 é uma citocina pleomórfica, e também tem potencial para ativar fibrinogênio e trombopoetina¹¹⁻¹².

Com o crescente número de casos de Covid- 19 foram observados um aumento de relatos de eventos trombóticos. Em recente estudo, realizado em 13 pacientes graves acometidos com o vírus, foi documentada a trombose *in vivo*, demonstrando participação da trombose de pequenos vasos. Beraldo et al., descreveram dois casos de pacientes com confirmação laboratorial de infecção pelo coronavírus e sinais de tromboembolismo pulmonar após cinco dias de doença¹³⁻¹⁴.

Em um dos primeiros conjuntos de dados substanciais sobre o risco de tromboembolismo venoso (TEV) em doentes críticos com Covid-19 houve uma incidência de TEV de 25%. Outro estudo realizado na Holanda com 184 pacientes de UTI com Covid-19 que estavam todos em pelo menos trombopprofilaxia padrão mostrou uma incidência acumulada de 27% de TEV, sendo embolia pulmonar (EP) a mais frequente (81%)⁹.

O estado pró-trombótico apresentado nesses casos parece ser multifatorial, relacionado com fatores de risco cardiovascular prévios, imobilização, dano direto do vírus ao endotélio via ACE2, coagulação intravascular disseminada, microangiopatia trombótica, além de coagulopatia induzida pelo estado inflamatório secundária à “tempestade de citocinas”, Netose e hiperativação de complemento. Neste estudo não houve alterações significativas em dosagens de proteínas do sistema complemento. Em uma série de Ackerman et al. autópsias pulmonares de 19 pacientes com Covid-19 mostraram lesão endotelial grave com presença de vírus intracelular, bem como trombose e microangiopatia^{4,9,12,15}.

Outro conjunto de dados da França que incluía 150 pacientes com SDRA associada à Covid-19 mostrou uma taxa de TEV de 18%, sendo a EP a mais comum. Quando comparado com uma coorte histórica prospectiva de SDRA não associada à Covid-19 após correspondência, os pacientes com SDRA Covid-19 demonstraram uma taxa significativamente mais elevada de eventos trombóticos, principalmente EP (11,7% vs 2,1%, OU 6,2, p = 0,008)⁹. Nesta casuística metade dos eventos trombóticos corresponderam a tromboembolismos pulmonares.

A confirmação da presença dos aPL em alguns desses pacientes apresentada em vários

estudos trouxe a hipótese de que a infecção pela Covid-19 poderia ser um gatilho para a síndrome de anticorpo antifosfolípide (SAF)¹⁶. Esta síndrome é uma doença trombótica autoimune que acomete preferencialmente mulheres jovens. O diagnóstico é feito mediante a suspeita clínica de trombose em qualquer leito vascular e/ou manifestações gestacionais do tipo abortamentos recorrentes com idade gestacional (I.G) < 10 semanas, perdas fetais > 10 semanas, parto prematuro antes de 34 semanas devido à pré-eclâmpsia/eclâmpsia ou insuficiência placentária que pode resultar em restrição do crescimento fetal, associados à presença persistente de aPL: anticardiolipina IgG/IgM, antiβ2-glicoproteína-I IgG/IgM e/ou anticoagulante lúpico. O critério clínico e o laboratorial devem estar presentes de forma concomitante em uma janela inferior a 5 anos¹⁶.

Os anticorpos anti β2-glicoproteína I desencadeiam a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (como IL-1, IL-7 e IL-8) via TLR4, além da ativação do complemento, recrutamento e estimulação de neutrófilos. Os neutrófilos também podem ser ativados diretamente por anticorpos anti β2-glicoproteína I que reconhecem a β2-glicoproteína I (β2GPI) ligada à sua superfície celular e estimulam a formação de armadilha extracelular de neutrófilos (NET) por meio de mecanismos dependentes de espécies reativas de oxigênio e TLR4. Pacientes com SAF apresentam formação aumentada de NET, depuração de NET prejudicada e maior número de granulócitos circulantes de baixa densidade, que têm uma capacidade aumentada de produzir citocinas e interferon tipo I. Este processo de produção de citocinas e quimiocinas é similar ao descrito na Covid-19, com ativação do inflamassoma, assim como a formação de NETs^{12,17-19}.

Um estudo publicado por Zhang et al. descreveu infartos cerebrais múltiplos em três pacientes com aCL IgA e a β 2GPI IgG e IgA positivos, porém não foi descrita a presença de LA. Os aPL foram medidos uma única vez, e não foram reportados os títulos dos anticorpos^{6,10,16}.

Outro estudo, por Harzallah et al, de 56 pacientes diagnosticados com Covid-19, 45% apresentaram LA positivo, e 10% tiveram positividade para aCL ou a β 2GPI IgG ou IgM, dos quais três foram associados à LA, portanto triplopositivos. Porém nesse estudo não foram descritas trombozes, títulos de aCL ou a β 2GPI, ou método utilizado para realização do LA. Já Bowles et al. descreveram dois episódios de trombose em um total de 35 pacientes, com presença de LA em 91% da amostra de indivíduos com a Covid-19, sendo que, desses, 18% não foram positivos para os dois testes de *screening* usados para detectar oLA. Na análise, dos casos desta população, LA também foi encontrado com maior frequência (28.83%) em comparação ao demais aPL estudados. Além disso, três eventos trombóticos contaram com a presença do LA (duas EP e uma TAP). Dois eventos trombóticos não apresentaram positividade de aPL^{6,16,20-21}.

Um grupo francês avaliou de forma retrospectiva 25 pacientes que apresentaram trombose na UTI, identificando a presença de dupla positividade de aPL em 12% e tripla positividade em 4% dos pacientes. Entretanto, os títulos de aPL não foram descritos, nem foram confirmado sem um segundo momento. Não houve casos de dupla ou tripla positividade no estudo atual, o que vai de encontro com a falta de associação entre Covid-19 e o fenótipo de risco mais importante de trombose da SAF, que é a tripla positividade para aPL. A maioria dos estudos publicados até então não descreve essa associação¹⁶.

Outro estudo avaliou de forma retrospectiva a associação de aCL a pacientes que apresentaram pior evolução para Covid-19. Vinte e sete pacientes que apresentaram quadro moderado de Covid-19 foram comparados a 29 que tiveram doença grave. A presença de aCL IgG foi significativamente associada à forma grave da doença em uma análise univariada (OR = 6,50; p = 0,009) e esse achado foi confirmado em uma análise multivariada (OR = 8,71; p = 0,017), sugerindo a associação da aCL IgG com a gravidade da doença Covid-19. Na avaliação deste encontrou-se um total de seis eventos trombóticos, com predominância de trombozes venosas. A aCL IGM em valor moderado estava presente em um paciente com EP. Um indivíduo apresentou aCL IGG reagente moderado, porém não apresentou trombose²².

Foi avaliada a frequência de aPL em 172 pacientes infectados com Covid-19 em outro estudo no qual foram dosados os 9 isotipos de aPL: anticardiolipina IgG/IgM/IgA, anti-beta-2glycoproteína IgG/IgM/IgA, e antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) (IgG/IgM). Foram detectados aCL IgM em 23%, anti-PS/PT IgG em 24%, e anti-PS/PT IgM em 18%, porém não houve positividade para a β 2GPI. Já neste estudo, encontrou-se uma frequência de a β 2GPI IgG/IGM de 10.41%¹⁶.

Há alguns fatores possivelmente relacionados com a positividade do LA: os pacientes com Covid-19 apresentam proteína C-reativa (PCR) alta, o que pode contribuir para os resultados falso-positivos para LA. Outro fator é que o LA associado à Covid-19 parece ser mediado pela proteína fosfatidilserina protrombina (PS/PT) do que pela β 2GPI, apresentando, portanto, um mecanismo de ação diferente do LA descrito na SAF^{16,23}.

Como a Covid-19 é uma doença infecciosa, vale ressaltar que os anticorpos fosfolípidos são

vistos em paciente com quadros infecciosos de etiologias variadas. Também já foram descritos casos de pacientes que desenvolveram SAF após hepatite C, herpes-zoster, infecções por fungos, bactérias e parasitas^{2,24}.

Um estudo retrospectivo realizado no hospital de Tongji na China relatou menor mortalidade em pacientes com Covid-19 grave que tinham utilizado anticoagulantes, heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM). Ainda, alguns relatos sugerem a melhora clínica de pacientes infectados pelo coronavírus com o uso parenteral de anticoagulação, notadamente a HBPM. Estes dados podem sustentar a relevância das vias trombogênicas na Covid-19. Durante o levantamento de dados, verificou-se que 89.58% dos pacientes estavam em uso de HBPM e houveram três (6.25%) óbitos no total

REFERÊNCIAS

1. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020; 75(23):2950-73.
2. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Catalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2020; 19(8):102597.
3. Puech-Leão P, César LA, Luccia N. COVID-19, vascular diseases, and vascular services. Clinics. 2020; 75:e1979.
4. Nascimento JH, Gomes BF, Carmo Júnior PR, Petriz LF, Rizk SI, Costa IB, et al. COVID-19 and hypercoagulable state: a new therapeutic perspective. Arq Bras Cardiol. 2020; 114(5):829-33.

da amostra estudada. Destes, todos estavam em uso de HPMM e a causa de morte não foi associada à trombose^{4,8}.

CONCLUSÃO

É bem estabelecido que haja processo inflamatório intenso, associado a um ambiente pró coagulante nos pacientes diagnosticados com Covid-19. Uma etiologia multifatorial para os eventos trombóticos vistos nestes pacientes parece ser o mais aceito. Neste estudo não foi possível afirmar que há relação causal entre os anticorpos antifosfolípidos e trombose.

Se eles contribuem para a disfunção e ativação endotelial na COVID-19 não é claro, devendo-se encorajar novos estudos para elucidar se a presença dos aPL representa um epifenômeno ou associação etiopatogênica real.

5. Cespedes MS, Souza JC. Sars-CoV-2: a clinical update – II. Rev Assoc Med Bras. 2020; 66(4):547-57.
6. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, et al. Auto inflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID19. J Autoimmun. 2020; 114:102506.
7. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-COV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020; 46(6):1089-98.
8. Sobreira ML, Marques MA. A panaceia dos anticoagulantes na infecção pela COVID-19. J Vasc Bras. 2020;19:e20200063.
9. Abou-Isma MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state

- in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res.* 2020;194:101-115.
10. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(17):e38.
11. Bonjorno LP, Lopes MI, Louzada Junior P, Oliveira RD. Imunopatologia induzida por COVID-19: avaliacao da resposta imune inata e adaptativa. *Rev Paul Reumatol.* 2020; 19(3):6-11.
12. Assad RL. Mecanismos envolvidos na trombogenese em pacientes com COVID-19. Parte 1 – Trombogenese em SARS-CoV2: mecanismo da doença. *Rev Paul Reumatol.* 2020; 19(3):19-21.
13. Espirito-Santo DA, Lemos AC B, Miranda CH. In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe Covid-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50(4):790-4.
14. Beraldo GL, Fonseca EK, Yokoo P, Matos MJ, Rosa ME, Silva MM, et al. Pneumonia pelo novo coronavírus e tromboembolismo pulmonar agudo: casualidade ou causalidade? *Einstein.* 2020 ;18:1-2.
15. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383:120-28.
16. Andrade D. Mecanismos envolvidos na trombogenese em pacientes com COVID-19. Parte 2 – Síndrome antifosfolípide (SAF) e infeccao por SARS-CoV2 (COVID). *Rev Paul Reumatol.* 2020; 19(3):22-6.
17. Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, Giles I, Pericleous C, Rahman A, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *Am J Reprod Immunol.* 2009; 62(2):96-111.
18. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, Mazza LF, Morris AE, Núñez-Alvarez C, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(11):2990-3003.
19. Rodrigues TS, Sa KS, Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, et al, et al. Inflammasome activation in COVID-19 patients [Internet]. *BMJ*, 2020 [cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/content/10.1101/2020.08.05.20168872v1>.
20. Harzallah I, Debliguis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 18(8):2064-65.
21. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383:288-90.
22. Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, Hug S, Bouamri A, Mege JL, et al. Anticardiolipin IgG autoantibody level is an independent risk factor of COVID-19 severity. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(11):1953-55.
23. Devreese KM, Verfaillie CJ, De Bisschop F, Delanghe JR. Interference of C-reactive protein with clotting times. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53(5):e141-5.
24. Million M, Bardin N, Bessis S, Nouiak N, Douliery C, Edouard S, et al. Thrombosis and antiphospholipid antibody syndrome during acute Q fever: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(29):e7578.

Lúpus eritematoso sistêmico: Causas de internação em um hospital terciário no período de 2016 a 2020*Systemic lupus erythematosus: Causes of hospitalization in a tertiary hospital in the period 2016 to 2020*Tamires Guimarães Costa¹, Nacife Costa Araújo¹

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

RESUMO

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença crônica autoimune com períodos de recidiva e remissão. A hospitalização é comum no curso da doença. **Objetivo:** Este estudo visa avaliar o que leva o paciente com LES à internação hospitalar no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo através de revisão de prontuários de pacientes com LES foram hospitalizados no período de 2016 a 2020. **Resultados:** O estudo contou com um total de 63 pacientes, predomínio do sexo feminino que apresentaram 123 internações. A principal causa de internação foi decorrente de atividade da doença, seguida de infecções. **Conclusão:** Tendo em vista a diminuição da mortalidade dos pacientes lúpicos com diagnóstico e tratamento precoces da doença, as taxas de internação aumentam. A doença ativa é o que causa o maior número de hospitalizações. Mais estudos são necessários para avaliação global das causas e perfil das internações.

Descritores: Lúpus eritematoso sistêmico; Hospitalização; Doença; Infecções.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease with periods of recurrence and remission. Hospitalization is common in the course of the disease. **Objective:** This study aims to assess what leads SLE patients to hospitalization at the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brazil. **Methods:** Retrospective observational study through the review of medical records of patients with SLE were hospitalized in the period from 2016 to 2020. **Results:** The study included a total of 63 patients, predominantly females who had 123 hospitalizations. The main cause of hospitalization was due to disease activity, followed by infections. **Conclusion:** In view of the decrease in mortality of lupus patients with early diagnosis and treatment of the disease, hospitalization rates increase. Active disease is the cause of the greatest number of hospitalizations. Further studies are needed to globally assess the causes and profile of hospitalizations.

Keywords: Lupus erythematosus systemic; Hospitalization; Disease; Infections.

Correspondência:

Tamires Guimarães Costa
E-mail: tamy_guimas@hotmail.com
Data de submissão: 19/01/2021
Data de aceite: 06/04/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica autoimune que apresenta diversas manifestações clínicas e segue um curso em recidivas e remissões. Pacientes com LES podem apresentar complicações com graus variados de severidade, resultantes da própria doença, do tratamento ou de comorbidades associadas¹⁻³.

É uma doença potencialmente fatal, entretanto a sua mortalidade tem diminuído significativamente nos últimos anos em decorrência de diagnóstico e tratamento mais precoces e efetivos⁴. Apesar de reduzida, a mortalidade dos pacientes lúpicos permanece maior do que a da população em geral. Com melhor controle da afecção, as complicações cardiovasculares surgem como causas importantes de morbimortalidade desses pacientes.

Enquanto a taxa de sobrevida do LES aumenta (95% em cinco anos e 80% em vinte anos), o número de hospitalizações cresce concomitantemente. O LES representa a doença reumática com maior frequência de admissões hospitalares. As internações são uma fonte de altos custos à saúde e grande fardo financeiro para os pacientes lúpicos. Atualmente, as causas mais comuns de admissão hospitalar são atividade de doença e complicações infecciosas. Dados da literatura divergem, a depender da localização geográfica estudada. Etnia, estilo de vida, classe social e outros fatores locais provavelmente contribuem para essa diversidade³⁻⁵.

OBJETIVO

Avaliar dados atuais das causas de hospitalização dos pacientes diagnosticados com LES no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, identificar as causas preveníveis, além de traçar o perfil de pacientes que internam.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo observacional sobre pacientes com diagnóstico de LES que necessitaram de internação hospitalar durante o período de 2016 a 2020 no Serviço de Reumatologia do, Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

Um total de 63 pacientes de ambos os sexos, com faixa etária de 16 a 75 anos foram incluídos neste estudo. Os pacientes preencheram critérios diagnósticos para LES segundo o American College of Rheumatology (ACR) 1997 ou Systemic Lupus Collaborating Clinics (SLICC) 2012. Foram excluídos pacientes internados para infusão de medicações endovenosas eletivamente.

A avaliação retrospectiva do seguimento foi realizada a partir de informações colhidas por revisão dos prontuários de pacientes que foram internados no período de quatro anos entre janeiro de 2016 a dezembro de 2020.

Inicialmente os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas e para as variáveis numéricas, medidas-resumo (média, mediana e desvio padrão).

RESULTADOS

Foram avaliadas as informações de 63 pacientes que preencheram os critérios de inclusão no estudo. Um total de 123 internações foi analisado no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020 com uma média de 1,95 internações por paciente.

A maioria era do sexo feminino (85,71%) com uma relação mulher/homem de 14:1. A média de idade foi de 48,83 anos (DP = 15,93 anos), mediana de idade 52 anos, com uma idade mínima de 16 e máxima de 75 anos.

O tempo médio de diagnóstico do LES era de 11,03 anos (DP = 10,72 anos) com a mediana de oito anos. Durante o período

analisado 30 pacientes (47,61%) tiveram mais de uma admissão hospitalar. O total de dias de hospitalização foi de 1267 dias com uma duração média por paciente de 20,11 dias.

As comorbidades mais comuns foram as de causa cardiovascular, principalmente hipertensão arterial (55,55%), e endócrina – metabólica, principalmente hipotireoidismo (22,22%). Um total de 14,28% dos pacientes apresentava diagnóstico de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide e 12,69% dos pacientes não apresentavam comorbidades conhecidas.

As comorbidades dos pacientes com LES estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Comorbidades apresentadas pelos pacientes lúpicos

	n	%
Cardiovascular		
Hipertensão Arterial Sistêmica	35	55,55
Insuficiência Cardíaca	2	3,17
Doença Arterial Coronariana	3	4,76
Pulmonar		
Asma	3	4,76
Doença Intersticial	3	4,76
Hipertensão de Artéria Pulmonar	2	3,17
Renal		
Doença Renal Crônica	2	3,17
Neoplasias		
Tumores sólidos	6	9,52
Endócrino – Metabólico		
Hipotireoidismo	14	22,22
Dislipidemia	5	7,93
Diabetes Mellitus	6	9,52
Neurológico		
Doença Cerebrovascular	4	6,34
Neuropatia	2	3,17
Psiquiatria		
Depressão	9	14,28
Transtorno de Ansiedade	2	3,17

A principal causa de hospitalização foi por atividade de doença do LES (43,08%) e em segundo lugar surgem as causas infecciosas

(16,26%). A atividade renal destaca-se como a principal manifestação de doença com 13,82% dos casos, seguida de manifestações constitucionais e hematológicas (7,31%), articulares (5,69%) e neurológicas (4,87%) (Figura 1). Dentre as infecções, a pneumonia é a prevalente (8,94%), seguida de infecção do trato urinário e gastrointestinal (3,25%). Um paciente (0,81%) foi internado por celulite de membro inferior (Figura 2).

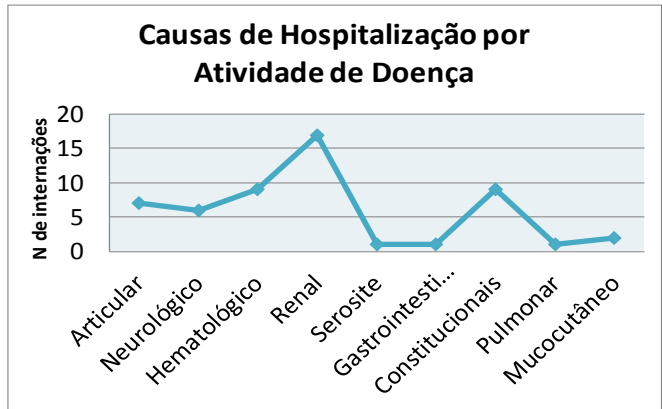


Figura 1: Causas de hospitalização por atividade de doença

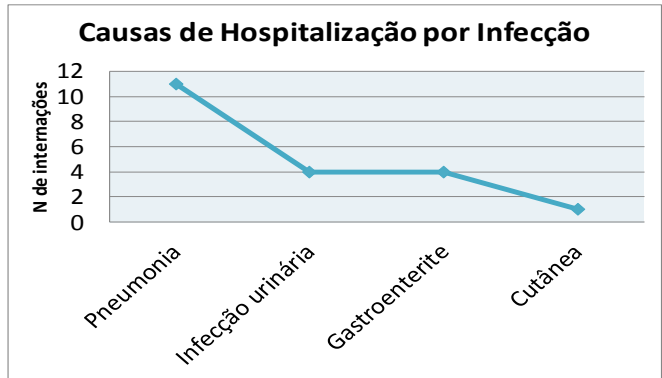


Figura 2: Causas infecciosas de hospitalização

Outras causas de internação foram: cirurgias eletivas (4,87%), parto por cesárea (2,43%), biópsias renais eletivas (12,19%) causas psiquiátricas (1,62%) e cardiovasculares (5,69%).

Um total de 17 pacientes (26,98%) foi diagnosticado com LES durante a internação hospitalar. Durante a hospitalização, 11 (17,46%)

apresentaram complicações infecciosas nosocomiais. Apenas dois necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva por atividade do LES.

DISCUSSÃO

A partir da análise dos resultados deste estudo, observa-se concordância com a literatura em diversos aspectos. A atividade lúpica e as infecções foram as principais causas de hospitalização. Também há concordância com a predominância do sexo feminino, a idade e a duração de doença^{1,3-5}.

O tempo da hospitalização, com média de 20,11 dias por paciente, foi maior que a relatada por Lee et al.⁶ de 8,5 dias, Gu et al.⁷ de 9,6 dias e Levy et al.³ de 6,6 dias. Entretanto, nota-se que uma pequena parcela dos pacientes engloba o maior número de dias internado. Foram 17 pacientes (26,68%) que permaneceram em internação hospitalar por mais de 20 dias.

Estudos diferem sobre a desordem sistêmica mais afetada quando se fala em internações por atividade de doença. Neste estudo foi evidenciado um predomínio de manifestações renais (13,82%), seguida de manifestações constitucionais e hematológicas (7,31%), articulares (5,69%) e neurológicas (4,87%). Nos estudos coreano e chinês a manifestação que sobressai é a hematológica (14,5% e 21,39% respectivamente). Já o estudo americano demonstra como atividade de doença prevalente a do sistema neurológico, seguida pela do trato gastrointestinal (16,5% e 13,7% respectivamente)¹⁻³.

Causas infecciosas surgiram como a segunda causa mais comum de internação nos pacientes com LES. A infecção mais frequente foi a pneumonia comunitária (8,94%), correspondendo aos achados encontrados em estudos prévios como Levy et al.³ (9,83%) e Liang et al.⁵ (19,8%). No entanto, outro estudo

não demonstrou a mesma incidência, tendo como principal causa infecciosa a varicela zoster¹.

Internações para realização de parto (2,43%) foram menores do que as avaliadas pelo estudo realizado no Centro Clínico de Israel (18,9%), o que foi considerado um reflexo de características demográficas locais como também uma tendência a melhora de desfecho nas pacientes lúpicas por melhor controle de doença³. Estudos prévios apresentavam menor percentagem que este de internações por parto – 9 a 12%⁶.

Apesar do aumento da morbimortalidade por doenças cardiovasculares no LES, a taxa de internação por esse motivo não foi significativa (5,69%).

Lee et al.¹ demonstraram que 54,7% dos pacientes com LES foram hospitalizados mais de uma vez no decorrer do estudo que os acompanhou por oito anos, assim como Liang et al.⁵ também demonstraram uma percentagem de múltiplas internações próxima à metade dos pacientes avaliados em quatro anos de estudo (46%). Corroboram o resultado deste estudo que evidenciou 47,61% de internações recorrentes em quatro anos.

Observou-se que apesar do tempo médio de dias internados alto, uma pequena parcela dos pacientes apresentou infecção nosocomial e internação em Unidade de Terapia Intensiva, podendo representar as internações eletivas ou as internações com rápida duração.

Este estudo possui algumas limitações. Os pacientes selecionados foram de um único centro clínico terciário o que pode atrair mais pacientes graves. Não foi possível coletar dados de internações realizadas em outro centro de saúde no período de 2016 a 2020, o que, possivelmente, subestima a quantidade de internações desses pacientes. Não foram avaliadas variáveis socioeconômicas.

CONCLUSÃO

O LES como uma doença autoimune crônica com potencial para afetar quaisquer órgãos e sistemas, constitui uma importante causa de procura a atendimento médico hospitalar por suas complicações. Em suma, a principal causa de internações hospitalares dos pacientes lúpicos é devida a atividade da própria doença, seguida de complicações infecciosas.

REFERÊNCIAS

1. Lee JW, Park DJ, Kang JH, Choi SE, Yim YR, Kim JE, et al. The rate of and risk factors for frequent hospitalization in systemic lupus erythematosus: results from the Korean lupus network registry. *Lupus*. 2016; 25(13):1412-19.
2. Anandarajah AP, Luc M, Ritchlin CT. Hospitalization of patients with systemic lupus erythematosus is a major cause of direct and indirect healthcare costs. *Lupus*. 2017; 26(7):756-61.
3. Levy O, Markov A, Drob Y, Maslakov I, Tishler M, Amit-Vazina M. All-cause hospitalizations in systemic lupus erythematosus from a single medical center in Israel. *Rheumatol Int*. 2018; 38(10):1841-46.
4. Reátegui-Sokolova C, Rodríguez-Bellido Z, Gamboa-Cárdenas RV, Medina M, Zevallos F, Pimentel-Quiroz VR, et al. Remission and low disease activity state prevent hospitalizations in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2019; 28(11):1344-49.
5. Liang H, Pan HF, Tao JH, Ye DQ. Causes and Factors Associated with Frequent Hospitalization in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus: an ambispective cohort study. *Med Sci Monit*. 2019; 25:8061-68.
6. Lee J, Dhillon N, Pope J. All-cause hospitalizations in systemic lupus erythematosus from a large Canadian referral centre. *Rheumatology*. 2013; 52(5):905-909.
7. Gu K, Gladman DD, Su J, Urovitz MB. Hospitalizations in patients with systemic lupus erythematosus in an academic health science center. *J Rheumatol*. 2017; 44(8):1173-78.

Mulheres na menacme constituem a principal população admitida em hospitais.

São necessários estudos em maior escala que revelem se os achados de literatura de estudos regionais refletem apenas a população local ou uma tendência de diversas áreas do mundo quanto às causas de hospitalização dos pacientes com LES, assim como o perfil dos mesmos.

Análise epidemiológica do impacto da pandemia por COVID-19 no perfil de interconsultas psiquiátricas em crianças e adolescentes

Epidemiological analysis of the pandemic by COVID-19 on the profile of interconsultation in children and adolescents

Maria Alice Silva Pereira Sobreira¹, Guilherme Adam Laffitte Mineto¹, Gracielle Rodrigues da Cunha Asevedo¹
Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: A literatura científica recente tem demonstrado que a pandemia pela COVID-19 fez com que a incidência de transtornos psiquiátricos como depressão, ansiedade, insônia e pânico aumentassem de forma significativa. **Objetivos:** Analisar os dados de interconsulta solicitados para o serviço de Psiquiatria Infantil do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, para pacientes abaixo de 18 anos, comparando o período pré e pós a instalação do isolamento social devido à pandemia por COVID-19. **Métodos:** Foram analisados e comparados os prontuários dos pacientes nos quais houve solicitação de interconsulta para a equipe de psiquiatria infantil, com idade menor de 18 anos, nos períodos entre janeiro de junho de 2020. De janeiro a março foi considerado o período pré pandêmico e de abril a junho o período pós pandêmico. Os dados pesquisados foram sexo, idade, acompanhamento prévio, sintomas presentes no paciente, hipótese diagnóstica, encaminhamento e prescrição medicamentosa. **Resultados:** Foram solicitadas 123 interconsultas no período, sendo 88 nos meses prévios a instauração do isolamento social, e 35 nos meses posteriores. A idade dos pacientes variou entre 3 e 17 anos, sendo a idade média de 14,3 antes e 14,7 anos após o isolamento. Houve uma diminuição na busca de pacientes com acompanhamento prévio no período após a pandemia, com queda de 64,8% para 54,3%, ocorrendo um aumento dos pacientes passando pela primeira vez pelo serviço de 28,4% para 42,9% das interconsultas. Quanto à parte medicamentosa, antipsicóticos e antidepressivos foram às medicações mais prescritas para os pacientes que já realizavam tratamento, sendo sertralina e risperidona as mais encontradas. Os sintomas prevalentes prévios a pandemia eram ansiedade (29,54%) e tristeza (21,59%), mantendo-se nesta faixa no pós isolamento. No período entre abril e junho, tentativa de suicídio e ideação suicida apresentou um aumento importante quando comparado ao pré pandemia, chegando a 20% e 17,1%, respectivamente. Houve uma diminuição nas internações de 11,4% para 5,7%, apesar do aumento de sintomas de gravidade. A prescrição de antidepressivos aumentou de 34% para 45,71% e a de antipsicóticos quase dobrou, de 23,86% para 40%. **Conclusão:** A partir de tais dados, concluiu-se que houve um aumento da incidência de sintomas de maior gravidade, ainda que não se encontrem dados na literatura que comprovem tal mudança em outros serviços.

Descritores: Psiquiatria; Saúde; Crianças; Adolescentes; Infecções por Coronavirus; Pandemias.

ABSTRACT

Introduction: Recent scientific literature has shown that the COVID-19 pandemic has caused the incidence of psychiatric disorders such as depression, anxiety, insomnia and panic to increase significantly. **Objectives:** To analyze the inter-consultation data requested for the child psychiatry service of the Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo for patients under 18 years of age, comparing the period before and after the installation of social isolation due to the COVID-19 pandemic. **Methods:** The medical records of patients in which there was a request for inter-consultation for the child psychiatry team, under the age of 18, were analyzed and compared between January of June 2020, with the period considered from January to March the period considered pre-pandemic and from April to June the post-pandemic period. The data took into account sex, age, previous follow-up, symptoms present in the patient, diagnostic hypothesis, referral and drug prescription. **Results:** 123 interconsultations were requested in the period, 88 in the previous months to establish social isolation, and 35 in the subsequent months. The age of the patients varied between 3 and 17 years, with an average age of 14.3 years before and 14.7 years after isolation. There was a decrease in the search for patients with prior follow-up in the period after the pandemic, with a drop from 64.8% to 54.3%, with an increase in patients going through the service for the first time from 28.4% to 42.9% interconsultations. As for the medication part, antipsychotics and antidepressants were the most commonly found medications in patients who were already undergoing treatment, with sertraline and risperidone being the most commonly found. The most prevalent symptoms prior to the pandemic were anxiety (29.54%) and sadness (21.59%), remaining in this range in post-isolation. In the period between April and June, attempted suicide and suicidal ideation showed an important increase when compared to the pre pandemic, reaching 20% and 17.1%, respectively. There was a decrease in hospitalizations from 11.4% to 5.7%, despite the increase in symptoms of severity. The prescription of antidepressants increased from 34% to 45.71% and that of antipsychotics almost doubled, going from 23.86% to 40%. **Conclusion:** Based on such data, it is concluded that there was an increase in the incidence of symptoms of greater severity, although there are no data in the literature to prove this change in other services.

Keywords: Psychiatry; Health; Children; Adolescents; Coronavirus Infections; Pandemics.

Correspondência:

Maria Alice Silva Pereira Sobreira
E-mail: marialice.sobreira@gmail.com
Data de submissão: 19/01/2021
Data de aceite: 05/04/2021

Trabalho realizado:

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.

INTRODUÇÃO

A pandemia pela COVID-19 é uma das maiores crises de saúde já vistas, grande sobrecarga dos sistemas de saúde dos países afetados, intenso impacto econômico e milhares de mortes pelo mundo. No Brasil, os casos chegam a mais de três milhões de infectados, além de mais de 98 mil mortos, segundo dados do Ministério da Saúde em 06/08/2020. Os primeiros casos no país datam do início de fevereiro de 2020 e o início da quarentena e do isolamento social se deu a partir de meados de março, inicialmente no maior centro urbano do país, a cidade de São Paulo¹.

Foi observada uma dramática mudança nas relações sociais através de medidas de saúde pública que infringem as liberdades individuais, mensagens conflitantes por parte das autoridades, sobrecarga dos sistemas de saúde, com ameaça de escassez dos equipamentos de proteção individual aos profissionais de saúde, crescimento das taxas de desemprego e mudanças drásticas nos âmbitos de trabalho, estudos e lazer. Tais estressores contribuíram para que houvesse o aumento de transtornos mentais na população em geral².

Evidências sugerem que sintomas de ansiedade, depressão e estresse auto relatado são reações psicológicas comuns durante pandemia de COVID-19 e podem estar associados a distúrbios do sono. Crianças e adolescentes também podem manifestar “maus comportamentos”, angústia, isolamento e desempenho acadêmico reduzido. Uma parte destes indivíduos desenvolverá distúrbios como depressão, ansiedade ou estresse pós-traumático, que exigirá tratamento psiquiátrico formal³⁻⁵.

O psiquiatra junto à equipe de saúde tem o papel de identificar riscos de adoecimento mental de forma precoce na população mais vulnerável; tratar precocemente quando a doença estiver instalada e promover orientações aos familiares das crianças e adolescentes, a fim de prevenir tal adoecimento⁵⁻⁶.

A consultoria psiquiátrica tem sido longamente recomendada como parte integrante e essencial do trabalho do psiquiatra

da infância e adolescência inserido no contexto do hospital geral. O profissional poderá ser consultado tanto em situações nas quais a criança apresenta um quadro psiquiátrico instalado e bem definido quanto em casos onde o processo de adoecer provoca repercussões emocionais⁷.

Sendo a interconsulta psiquiátrica a porta de entrada da população infantil no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil e, considerando o atual cenário de saúde pelo novo coronavírus, este trabalho se propõe a analisar o impacto na saúde mental das crianças e adolescentes do Serviço durante o período de isolamento social através da comparação com o perfil epidemiológico prévio dos pacientes atendidos na instituição.

OBJETIVOS

Primário

Avaliar a quantidade de interconsultas psiquiátricas em pacientes abaixo dos dezoito anos e se houve aumento devido à pandemia por COVID-19.

Secundários

- Avaliar o motivo do pedido de interconsulta;
- Avaliar o perfil do paciente avaliado (idade, sexo, acompanhamento prévio em saúde mental, uso de medicações contínuas, sintoma psíquico principal);
- Avaliar as hipóteses diagnósticas dos atendimentos.

MÉTODOS

Caracterização da pesquisa

A pesquisa será do tipo analítico descritiva coorte retrospectiva, onde serão avaliados os prontuários de pacientes abaixo de dezoito anos que foram avaliados pela equipe de interconsulta psiquiátrica nos meses de janeiro a junho de 2020 e, a partir de tais prontuários, obter dados que possam fornecer aplicabilidade prática para os objetivos desta pesquisa. Não

houve qualquer contato direto com os pacientes; todo o estudo foi realizado através da consulta dos prontuários.

Crítérios de inclusão e de não inclusão

Inclusão: Pacientes abaixo de dezoito anos que foram submetidos à avaliação psiquiátrica através de pedidos de interconsulta de todas as especialidades do hospital, seja via pronto socorro ou internados, ter prontuário acessível. **Não inclusão:** Pacientes acima de dezoito anos de idade, e prontuários inacessíveis.

Local da pesquisa

Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

Variáveis da pesquisa

Idade, sexo, doença mental diagnosticada (pelo CID), acompanhamento prévio em saúde mental, uso de medicações contínuas, sintoma psíquico principal, intervenções terapêuticas.

Instrumentos da pesquisa

Prontuários médicos do Hospital.

Procedimentos da pesquisa

Avaliação dos dados de prontuário com anotação dos parâmetros em tabelas para posterior análise.

Aspectos éticos

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da instituição.

Análise dos dados

A análise dos dados ocorreu através das anotações obtidas dos prontuários e construção de tabelas em software específico para isto (*Microsoft Office Excel*), com a possibilidade de construção de gráficos que possam dar um

maior entendimento dos resultados obtidos. Sempre que possível, as análises estatísticas descritivas foram realizadas de acordo com as características das variáveis de interesse. Variáveis categóricas são apresentadas com base na frequência de respostas em cada uma de suas categorias. Variáveis contínuas são apresentadas a partir de medidas de tendência central (média e/ou mediana) e de dispersão (desvio padrão).

Riscos associados à pesquisa

Esta pesquisa apresenta riscos mínimos apenas pelo manuseio das informações dos participantes pelos pesquisadores. Os pesquisadores se comprometeram a não usar quaisquer informações pessoais que causem exposição dos participantes.

RESULTADOS

Foram analisados 123 prontuários com dados de interconsultas psiquiátricas solicitadas pelo Serviço da Pediatria no período de 1 de janeiro de 2020 a 30 de junho de 2020. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro o total de pedidos de interconsultas de janeiro a março de 2020, período prévio ao isolamento social no Brasil devido à COVID-19 e o segundo grupo o período de abril a junho de 2020, quando já havia sido instalado o isolamento. Houve uma diminuição do número total de pedidos de interconsultas no período do isolamento social, sendo que no primeiro grupo foram realizadas 88 interconsultas pediátricas e no segundo 35 interconsultas.

A maior parte das interconsultas antes da pandemia foi de pacientes do sexo feminino (59.1%), percentagem que se manteve mais alta durante o isolamento social (54.3%). (Figura 1)

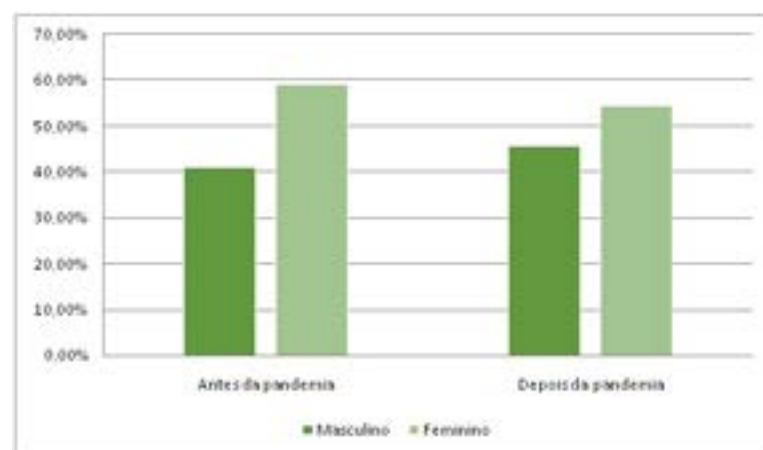


Figura 1: Grupo de pacientes e sexo.

O paciente mais jovem atendido tinha 3 anos de idade e o mais velho 17. A principal faixa etária nas interconsultas foi à adolescência, sendo a idade média antes da pandemia de 14,3 anos e após o isolamento 14,77. A faixa etária até

11 anos, correspondia a 25% e dos 12-17 anos, 75% do total de pacientes atendidos antes da pandemia. Após o isolamento social, a taxa de adolescentes se manteve mais alta, somando 82,8% do total e até os 11 anos, 17,2%. (Figura 2)

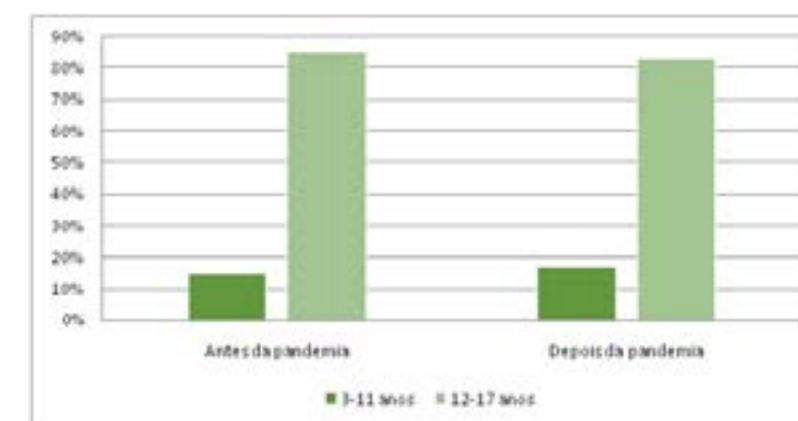


Figura 2: Grupo de pacientes e faixa etária nas fases de pré-pandemia e pós-isolamento.

Em relação ao acompanhamento prévio em saúde mental, foi constatado que antes do isolamento social, a maioria dos pacientes consultados (64,8%) já fazia acompanhamento psiquiátrico, 28,4% não eram acompanhados em serviços de saúde mental e 2,3% faziam apenas psicoterapia, enquanto em 4,5% dos prontuários não havia o relato deste dado. Após

o isolamento social, o número de pacientes com acompanhamento psiquiátrico prévio ainda era maioria, porém diminuiu para 54,3%, com aumento da percentagem de pacientes que não fazia seguimento em saúde mental (42,9%). Nenhum dos pacientes atendidos fazia apenas psicoterapia e em 2,9% dos prontuários não foi encontrado este dado. (Figura 3)

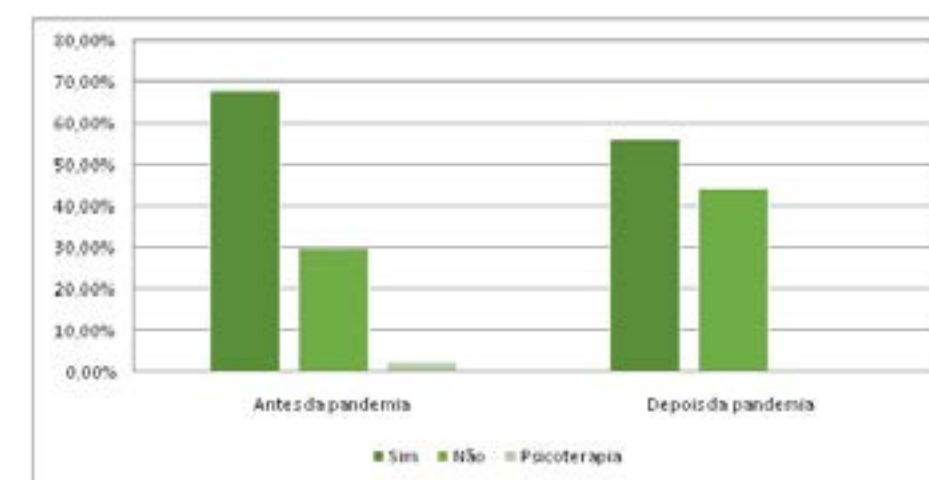


Figura 3: Grupos de pacientes e acompanhamento prévio.

Foram analisadas as medicações que eram utilizadas previamente pelos pacientes, agrupando-as de acordo com suas classes medicamentosas, sendo elas: antidepressivos (fluoxetina, sertralina, escitalopram, venlafaxina, paroxetina, citalopram e bupirona), anticonvulsivantes (carbamazepina, ácido valproico, divalproato de sódio, lamotrigina, topiramato e gabapentina), neurolépticos (risperidona, que-

tiapina, levomepromazina, clorpromazina, haloperidol, amissulprida, sulpirida, periciazina, olanzapina, ziprasidona e aripiprazol), benzodiazepínicos (clonazepam, alprazolam e lorazepam), estabilizadores de humor (lítio), psicoestimulantes (metilfenidato), fitoterápicos e indutores do sono (zolpidem). Foi constatado que antes da pandemia, 55,7% dos pacientes fazia uso de algum psicotrópico. Dentre os mais utilizados,

estavam os antipsicóticos (38,63%), seguidos pelos antidepressivos (30%) e anticonvulsivantes (13,60%). As medicações mais usadas foram: sertralina (19,3%), topiramato (11,4%) e quetiapina (7,9%).

Após o período de isolamento social, os pacientes que faziam uso de psicotrópicos representavam 45,72% do total e as classes

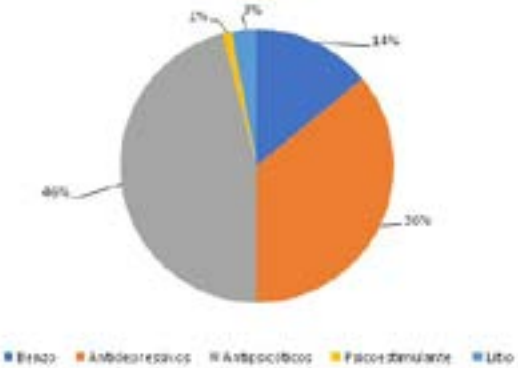


Figura 4: Grupo de pacientes e medicação prévia por classes medicamentosas usadas antes da pandemia.

Também foram avaliados os sintomas principais (de maior gravidade) e secundários (de menor gravidade, porém relevantes na construção da hipótese diagnóstica). No grupo anterior ao isolamento social, as principais queixas dos pacientes, em ordem decrescente foram: ansiedade (29,54%), tristeza (21,59%), ideação suicida (10,22%), agitação psicomotora e heteroagressividade (ambas com 7,95%), seguidos por tentativa de suicídio, automutilações, insônia e comportamento opositor (cada uma com 4,54% do total). Os sintomas menos frequentes foram alucinações auditivas e dissociação (ambas com 3,4%), negativismo (2,3%), catatonia (1,1%), dor (1,1%), irritabilidade (1,1%) e inquietação (1,1%). (Tabelas 1 e 2)

No grupo posterior ao isolamento social, os sintomas mais comuns foram ansiedade (25,71%), e tristeza (22,8%). Houve aumento da parcela de pacientes com ideação suicida para 20% e das tentativas de suicídio para 17,1%, seguidos por heteroagressividade (11,4%), agitação psicomotora (8,6%), alucinações (5,7%) e insônia (2,9%).

medicamentosas mais utilizadas foram os antidepressivos (31,42%), em segundo lugar os antipsicóticos (28,57%) e, em seguida, os anticonvulsivantes e benzodiazepínicos (ambos com 14,28%). Os medicamentos mais usados foram: sertralina (14,3%), risperidona (11,4%) e clonazepam (11,4%).

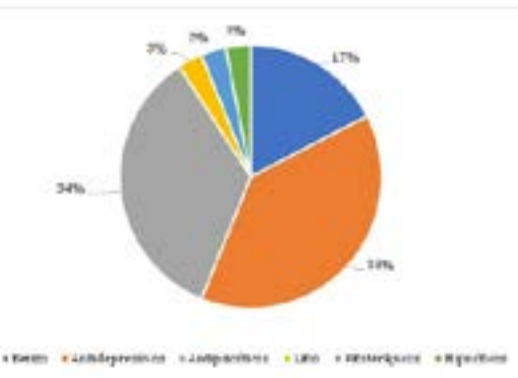


Figura 5: Grupo de pacientes e medicação prévia por classes medicamentosas usadas pós-isolamento.

Tabela 1: Grupos de pacientes e sintomas principais.

Sintoma Principal	Antes da pandemia n(%)	Depois da pandemia n(%)
Agitação psicomotora	6 (6,8)	3 (8,6)
Alucinações auditivas	2 (2,3)	5 (14,3)
Automutilações	3 (3,4)	-
Ideação Suicida	7 (8,0)	7 (20,0)
Heteroagressividade	6 (6,8)	1 (2,9)
Autoagressividade	1 (1,1)	1 (2,9)
Tentativa de suicídio	3 (3,4)	6 (17,1)
Medo	4 (4,5)	-
Tristeza	13 (14,8)	2 (5,7)
Ansiedade	16 (18,2)	6 (17,1)
Vômitos	1 (1,1)	-
Dissociação	3 (3,4)	-
Irritabilidade	1 (1,1)	-
Insônia	3 (3,4)	1 (2,9)
Impulsividade	1 (1,1)	-
Inquietação	1 (1,1)	-
Comportamento Opositor	3 (3,4)	-
Síncope	2 (2,3)	-
Alteração do número de consciência	1 (1,1)	-
Dor	1 (1,1)	-
Catatonia	1 (1,1)	-
Renovação da receita	9 (10,2)	3 (8,6)
Total	88 (100)	35 (100)

Tabela 2: Grupo de pacientes e sintomas secundários.

Sintoma Principal	Antes da pandemia n(%)	Depois da pandemia n(%)
Agitação psicomotora	1 (1,1)	-
Alucinações auditivas	1 (1,1)	2 (5,7)
Automutilações	1 (1,1)	-
Ideação Suicida	2 (2,3)	-
Heteroagressividade	1 (1,1)	3 (8,6)
Autoagressividade	1 (1,1)	1 (1,1)
Tentativa de suicídio	1 (1,1)	-
Tristeza	6 (6,8)	6 (17,1)
Ansiedade	10 (11,4)	3 (8,6)
Vômitos	1 (1,1)	-
Negativismo	2 (2,3)	-
Insônia	1 (1,1)	1 (2,9)
Comportamento Opositor	1 (1,1)	-
Pensamento delirante	1 (1,1)	-
Sem queixa	58 (65,9)	15 (42,9)
Total	88 (100)	35 (100)

Para a análise das hipóteses diagnósticas dos atendimentos, foram realizados agrupamentos baseados na CID-10: F00 a F09 correspondem aos transtornos mentais orgânicos, F10 a F19 transtornos mentais e de comportamento decorrente do uso de substância psicoativa, F20 a F29 esquizofrenia, transtorno esquizotípico ou transtorno delirante, F30 a F31 transtorno afetivo bipolar (ou episódio maníaco), F32 a F33 quadros depressivos (episódios depressivos + transtorno depressivo recorrente), F40-41 e F43 transtornos fóbico-ansiosos, F42 transtorno obsessivo-compulsivo, F50 transtornos alimentares, F60 transtornos de personalidade, F63 transtornos de hábitos e impulsos, F70 retardo mental, F80 a F89 transtornos do desenvolvimento psicológico, F91 transtornos de conduta e F90 a F98 (exceto F91) transtornos do comportamento e transtornos emocionais que aparecem habitualmente na infância e adolescência.

No grupo que antecedeu a pandemia, os diagnósticos primários mais frequentes eram os quadros depressivos (25%), seguidos

dos transtornos fóbico-ansiosos (20,5%) e retardo mental correspondendo a 8% do total. Em 13,6% dos prontuários, havia a descrição de uma hipótese diagnóstica secundária, sem que necessariamente houvesse uma hierarquia diagnóstica. Entre os diagnósticos secundários, estava transtorno de conduta (6,8%), transtornos fóbico-ansiosos (5,7%) e, por fim, quadros depressivos (1,1%). Cabe acrescentar que em 18,2% das interconsultas do primeiro grupo, não havia o dado da hipótese diagnóstica, por preenchimento incompleto do prontuário.

No segundo grupo, posterior ao início do isolamento social, houve um aumento dos diagnósticos de quadros depressivos (34%), que se manteve como principal diagnóstico, seguido por transtornos fóbico-ansiosos (17,1%) e esquizofrenia, transtorno esquizotípico ou transtorno delirante (11,4%). Este último diagnóstico correspondia no primeiro grupo a 6,8% do total. Os diagnósticos secundários estavam presentes em 14,4% dos prontuários e o mais frequente foi quadro depressivo (5,7%).

Tabela3: Grupo de pacientes e hipóteses diagnósticas principais.

Hipótes diagnóstica principal	Antes da pandemia n(%)	Depois da pandemia n(%)
F00-F09	1 (1,4)	-
F20-F29	6 (8,3)	4 (11,8)
F30-F31	1 (1,4)	1 (2,9)
F32-F33	22 (30,6)	11 (32,4)
F41-F43 (exceto F41.2)	18 (25,0)	6 (17,6)
F42	1 (1,4)	3 (8,8)
F41.2	2 (2,8)	1 (2,9)
F44-F44.9	3 (4,2)	-
F60	4 (5,6)	2 (5,9)
F70	7 (9,7)	2 (5,9)
F80-F89 (exceto F83)	2 (2,8)	1 (2,9)
F90-F98 (EXCETO F91)	1 (1,4)	1 (2,9)
F91	2 (2,8)	1 (2,9)
Z76.0	2 (2,8)	1 (2,9)
Total	72 (100)	34 (100)

Tabela: Grupo de pacientes e hipóteses diagnósticas secundárias.

Hipótese diagnóstica secundária	Antes da pandemia n(%)	Depois da pandemia n(%)
F10-F19	-	1 (2,9)
F32-F33	1 (1,4)	2 (5,9)
F40-F41 (exceto F41.2)	5 (6,9)	-
F71.4	-	1 (2,9)
F80-f89 (EXCETO f83)	-	1 (2,9)
F91	6 (8,3)	-
Z76.0	-	2 (5,9)
Sem HD secundária	60 (83,3)	27 (79,4)
Total	72 (100)	34 (100)

Nos primeiros três meses do estudo, a percentagem de internações realizadas no pronto socorro infantil pela equipe da Psiquiatria correspondia a 11,4% dos atendimentos. Em contrapartida, nos últimos três meses, este número caiu para 5,7% do total, a despeito do aumento das tentativas de suicídio, ideação suicida, agressividade e agitação psicomotora.



Figura 6: Grupo de pacientes e encaminhamento.

Por fim, para avaliar as prescrições medicamentosas realizadas, foi utilizado novamente o agrupamento em classes medicamentosas, tal como na avaliação das medicações de uso prévio. As classes predominantemente prescritas (antidepressivos, neurolépticos e benzodiazepínicos), em ordem decrescente, foram semelhantes nos dois momentos- antes e após o isolamento social.

A prescrição de antidepressivos aumentou de 34% para 45,71%, a de antipsicóticos quase dobrou, passando de 23,86% para 40% e a de benzodiazepínicos, por sua vez, teve um pequeno declínio de 12,50%

para 8,57%. As três medicações mais prescritas antes da pandemia foram sertralina (15,9%), clonazepam (10,22%), escitalopram (6,8%). Após o isolamento social, os medicamentos mais prescritos foram: sertralina (31,4%), quetiapina (17,1%) e risperidona (11,4%).

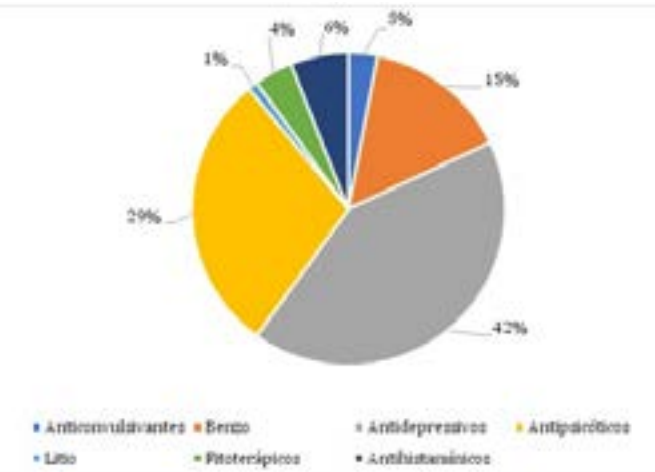


Figura 7: Grupo de pacientes e prescrições por classes medicamentosas usadas antes da pandemia.

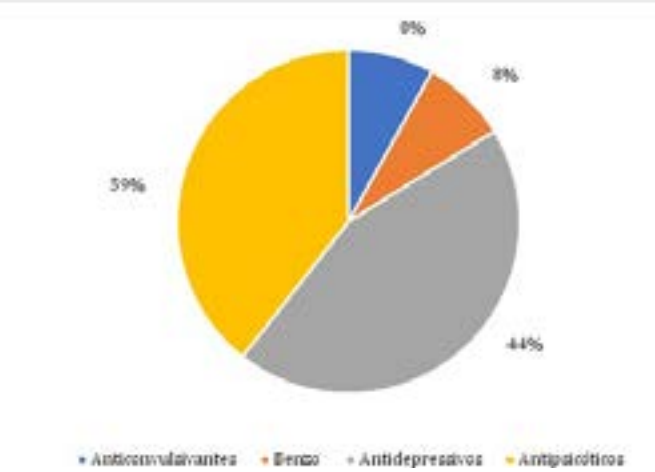


Figura 8: Grupo de pacientes e prescrições por classes medicamentosas usadas depois da pandemia.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que a pandemia por COVID-19 provocou mudanças no perfil epidemiológico das interconsultas pediátricas na Instituição onde se fez o estudo, sobretudo no período subsequente ao decreto de isolamento social no Estado de São Paulo, precisamente iniciado no dia 22/03/2020. Primeiramente, foi observado que o número total de interconsultas de urgência, de janeiro a junho de 2020, diminuiu nos últimos três meses do período em questão. Foi demonstrado que

durante o período inicial da pandemia, o número total de visitas ao Departamento de Emergência dos EUA foi 42% menor do que durante o mesmo período do ano anterior, com maiores declínios nas visitas de pessoas com idade menor ou igual a 14 anos, mulheres e habitantes da região Nordeste do país⁸. Em outro artigo americano, que estudou as visitas ao departamento de Emergência relacionado à saúde mental entre crianças dos EUA com menos de 18 anos durante a pandemia por COVID-19, observou-se que no início de março de 2020, houve uma queda de 43% nas visitas de crianças ao pronto socorro relacionadas à saúde mental, simultaneamente às amplas medidas de mitigação da COVID-19. No entanto, na segunda metade do mês até meados de outubro, houve um aumento drástico nas visitas ao pronto socorro, com aumentos de 24% entre crianças de 5 a 11 anos e 31% entre adolescentes de 12 a 17 anos, em comparação com o mesmo período no ano de 2019⁹. A diferença nos resultados encontrados no presente estudo, podem relacionar-se ao período estudado. Esse correspondia ao início das medidas de restrição da circulação de pessoas orientadas pelo governo local, associado ao aumento vertiginoso de casos de COVID-19 e o apelo da mídia para que as pessoas frequentassem menos as unidades de saúde, inclusive as de urgência e emergência. Somado a isso, havia a particularidade de o hospital ter mantido os atendimentos ambulatoriais do serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, reservados aos pacientes mais graves, que já eram acompanhados no serviço, além de prestar atendimento a novos pacientes provenientes dos atendimentos do pronto socorro nesta mesma época, desde que fossem casos graves.

Em revisão sistemática de estudos de base populacional, onde os transtornos mentais foram associados a fatores de risco biológicos, foi encontrada maior associação do sexo masculino com transtorno de atenção com hiperatividade (TDAH), transtorno de conduta e transtorno por uso de substâncias. Em relação ao sexo feminino, houve maior associação a transtornos depressivos e alimentares, com aumento dos casos de depressão em meninas apenas durante a adolescência. Pode-se justificar o maior predomínio do sexo feminino na população em questão, antes e após a pandemia, devido à maior prevalência dos quadros depressivos e da

idade média ter sido por volta dos 14 anos de idade¹⁰. Um artigo que revisa a epidemiologia mundial dos transtornos mentais em crianças e adolescentes também destaca a maior prevalência de transtornos depressivos em adolescentes, não havendo diferença destes na infância e maior em pré-adolescentes. Os transtornos de ansiedade também figuram como uma das doenças mais comuns na faixa da população pediátrica, e todos os subtipos são prevalentes em meninas, ocorrendo em menor frequência na faixa etária abaixo dos 12 anos de idade¹¹.

Dois estudos realizados após a pandemia por COVID-19 mostraram que ser do sexo feminino era um fator de risco para taxas mais altas de sintomas depressivos e de ansiedade, enquanto outro encontrou que o sexo não prediz ansiedade e sintomas depressivos¹².

Em revisão de literatura internacional, a média global da taxa de prevalência de transtornos mentais na população pediátrica foi de 15,8%. A taxa de prevalência tende a aumentar proporcionalmente com a idade, sendo que a prevalência média entre os pré-escolares foi de 10,2% e entre os adolescentes, de 16,5%³. No Brasil, estudos registraram taxas de prevalência de 7 a 12,7%. Adolescentes de 12 a 17 anos foram a maior proporção de atendimentos de emergência em saúde mental americano em 2019 e também após a pandemia por COVID-19, tendência que pode ser observada neste trabalho^{8,10}.

A falta de acesso adequado aos cuidados de saúde mental pediátrica há muito tempo é um fenômeno universal. De acordo com um relatório da OMS de 2003, 44% -70% dos jovens com doença mental em países de alta renda não receberam tratamento de saúde mental em qualquer momento. Em países de baixa e média renda, essa diferença está próxima de 90%. Na maioria destes locais não havia serviços de atendimento a crianças e adolescentes¹³.

A literatura científica internacional mais recente aponta que, apesar da magnitude e graves consequências dos transtornos mentais na juventude, apenas cerca de metade das pessoas com transtornos mentais nos Estados Unidos recebem serviços de saúde mental. No entanto, em outra revisão das taxas de serviço em saúde mental, concluiu que os transtornos mentais graves realmente recebem

atendimento. No Reino Unido, também foram encontrados padrões semelhantes. De acordo com os resultados deste estudo, a maioria dos pacientes consultados, já fazia seguimento psiquiátrico. Uma das hipóteses para isso seria a particularidade do serviço, em facilitar o acesso à saúde mental de emergência a todos os seus usuários, inclusive àqueles com queixas menos urgentes e ambulatoriais. A diminuição da percentagem de crianças e adolescentes que já tinham seguimento em saúde mental, após o isolamento social, apesar de ainda não corresponder à maioria das consultas, pode ter ocorrido pelo surgimento de novos casos, em reflexo à pandemia por COVID-19. Isso porém, não pode ser concluído por não haver neste estudo a delimitação do tempo de início de sintomas¹⁰.

A baixa porcentagem de crianças que realizam psicoterapia pode ser justificada pela falta de oferta desse tratamento em menores de 18 anos no serviço em estudo e nos serviços públicos brasileiros. Após a pandemia, houve a orientação para que os pacientes não frequentassem os serviços de saúde não emergenciais, inclusive para o atendimento psicoterápico.

A maioria dos pacientes que fazia acompanhamento psiquiátrico prévio usava um ou mais psicofármacos, o que denota uma tendência dos psiquiatras a prescreverem mais medicações. No Tratado de Saúde Mental da Infância e Adolescência do IACAPAP¹³, discute-se sobre a evolução da farmacoterapia na saúde mental pediátrica, ao passo que se apontam as controvérsias da prática de prescrição, discutindo-se preocupações acerca da persistência do efeito terapêutico e segurança da exposição prolongada a agentes psicotrópicos numa fase da vida de rápido desenvolvimento. Os ensaios clínicos são geralmente breves e estudar a longo prazo os efeitos do tratamento é metodologicamente difícil, o que gera a reflexão de que uma avaliação diagnóstica abrangente e uso de embasamento científico são de suma importância na escolha terapêutica, mas também deve-se considerar intervenções não farmacológicas, como a psicoterapia, como primeiro passo ou em combinação às medicações para tratamento de algumas doenças, excetuando-se nos transtornos psicóticos e TDAH¹².

Quanto aos resultados apresentados em relação às medicações de uso prévio, os antipsicóticos foram as medicações mais utilizadas no grupo anterior à pandemia, a despeito dos diagnósticos prevalentes não terem sido os transtornos psicóticos. Isso pode ser explicado devido ao uso “*off-label*” destas medicações para controle de sintomas-alvo, tais como impulsividade, agressividade, agitação psicomotora, insônia, e não apenas para o tratamento de um quadro psicótico propriamente dito.

Outra classe de medicações bastante utilizada foi a dos antidepressivos, mais notavelmente a sertralina, que se mostra há muito tempo como uma opção segura para tratamento de sintomas depressivos e ansiosos, devido ao perfil de poucos efeitos colaterais, redução de cardiotoxicidade e menor risco de letalidade com superdosagem¹⁴. Após o isolamento social por COVID-19, percebe-se um aumento da prescrição de antidepressivos e neurolépticos, podendo ser justificado pelo aumento de queixas mais graves como ideação suicida, tentativa de suicídio e agressividade, conforme visto no estudo.

Em um trabalho chinês, foi mostrado que 22,6% dos estudantes da região de Hubei que tiveram uma redução das atividades externas e diminuição da interação social apresentaram sintomas depressivos, quando comparados a estudantes de outras escolas chinesas¹⁵. Outro estudo, desta vez indiano, realizou uma revisão narrativa a respeito do impacto da pandemia por COVID-19 em crianças e adolescentes ao redor do mundo. Relatou aumento de sintomas graves de irritabilidade, desatenção, alteração do comportamento e distúrbios do sono e alimentares, principalmente em crianças mais novas, além de ansiedade e agitação psicomotora. Em adolescentes e escolares, houve aumento de sintomas ansiosos ligados a descontinuação das atividades escolares, físicas e sociais¹⁶. Neste estudo, houve uma redução de sintomas ansiosos de 30,4% para 25,7% quando comparados os períodos pré e pós-pandemia. No entanto, sintomas mais graves como tentativa de suicídio e ideação suicida cresceram de 4,5% e 10,3% para 17,1% e 20%, respectivamente. Um estudo observacional retrospectivo realizado em um hospital francês

apontou que a admissão de pacientes da faixa pediátrica com comportamento suicida durante o *lockdown* foi menor que quando comparado aos anos de 2018 e 2019, o que pode ser justificado pela diminuição da procura de atendimento em pronto socorro. Devem ser realizadas investigações pós isolamento social para melhor análise a respeito dos dados envolvendo suicídio¹⁷. Tais dados são vistos de forma contrária no estudo presente, dado que pode ser justificado pela diminuição de assistência ambulatorial e perda de seguimento de diversos pacientes devido à pandemia. O impacto da COVID-19 nas taxas de suicídio em crianças e adolescentes ainda é desconhecida, no entanto a influência da diminuição do contato social, fechamento de escolas e aumento do tempo em família pode ter influenciado as taxas, tanto de maneira positiva quanto negativa. Um estudo japonês que comparou dados sobre o suicídio na primeira onda por COVID-19 no país nos meses de março a maio de 2020 com o mesmo período dos dois anos anteriores, não foi encontrado um aumento significativo nas taxas de suicídio durante o fechamento das escolas¹⁸.

CONCLUSÃO

O trabalho em questão analisou as interconsultas psiquiátricas infantis num período de seis meses, sendo os três primeiros (de janeiro a março/2020) considerados o período pré-pandemia, e os três últimos (de abril a junho/2020), o período pós-pandemia.

Observou-se uma diminuição importante na busca dos pacientes pelo serviço de saúde nos meses que sucederam ao início da pandemia. Acredita-se que seja consequência do isolamento social feito pela população, além de um maior receio pela busca ao atendimento devido à possibilidade maior de contaminação pelo COVID-19.

Foi possível verificar que houve uma elevação da busca de pacientes com sintomas mais graves como tentativa de suicídio e ideação suicida no período após o início da pandemia, quando comparado a sintomas mais leves como ansiedade, que manteve uma percentagem semelhante em valores pré e pós-pandemia. No entanto, estudos encontrados não conseguiram determinar relação entre a pandemia e o

aumento de tentativas de suicídio, ao contrário do apresentado neste estudo.

Por fim, são necessários mais estudos para embasar o aumento da incidência de tentativas de suicídio após o período pandêmico, bem como o aguardo da resolução da pandemia, que por hora encontra-se em pleno andamento, para determinar se houve uma piora dos sintomas psiquiátricos das crianças e adolescentes que procuram os serviços de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Paineis coronavírus [Internet]. 2021 [citado 2021 abril 13]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>.
2. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395(10227):912-920.
3. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: a review of the existing literature. *Asian J Psychiatry*. 2020; 52:102066.
4. Pfefferbaum B, North CS. Mental Health and the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020; 383:510-512.
5. CSTS. Uniformed Services University. Center for the Study of Traumatic Stress. Taking care of patients during the coronavirus outbreak: a guide for psychiatrists [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 15]. Available from: https://www.cstsonline.org/assets/media/documents/CSTS_FS_Taking_Care_of_Patients_During_Coronavirus_Outbreak_A_Guide_for_Psychiatrists_03_03_2020.pdf.
6. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Psiquiatria infantil. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, (ed). *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. Único. 11 ed. Porto Alegre: Artmed; 2017. p.1082-324
7. Shaw RJ, Demaso DR. Clinical manual of pediatric psychosomatic medicine: mental health consultation with physically ill children and adolescents. Washington: American Psychiatric Association Publishing; 2006. p.1-3.
8. Hartnett KP, Kite-Powell A, Devies J, Coletta MA, Boehmer TK, Adjemian J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on emergency department visits. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(23):699-704.
9. Leeb RT, Bitsko RH, Radhakrishnan L, Martinez P, Njai R, Holland KM. Mental health-related emergency department visits among children aged

< 18 years during the Covid-19 pandemic - United States, January 1 – October 17, 2020. *Morb Mortal wklly Rep.* 2020; 69(45):1675-1680.

10. Thiengo DL, Cavalcante MT, Lovisi GM. Prevalência de transtornos mentais entre crianças e adolescentes e fatores associados: uma revisão sistemática. *J Bras Psiquiatr.* 2014; 63(4):360-72.

11. Merikangas KR, Nakamura EF, Kessler R. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009; 11(1):7-20.

12. Racine N, Cooke JE, Eirich R, Korczak DJ, McArthur BA, Madigan S. Child and adolescent mental illness during COVID-19: a rapid review. *Psychiatry Res.* 2020; 292:113307.

13. Lorberg B, Davico C, Martsenkovskyi D, Vitiello B. Princípios do uso de medicações psicotrópicas em crianças e adolescentes – 2019. In: Rey JM, Martin A, (Ed). *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health* (edição em português; Dias Silva F). Genebra: IACAP and Allied Professions; 2019. p.1-27.

14. Rocha GP, Batista BH, Nunes ML. Orientações ao pediatra sobre o manejo das drogas psicoativas e antiepilépticas. *J Pediatr.* 2004;

80(2):45-55.

15. Xie X, Xue Q, Zhou Y, et al. Mental Health Status Among Children in Home Confinement During the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in Hubei Province, China. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(9):898-900.

16. Jiao WY, Wang LN, Liu J, Fang SF, Jiao FY, Pettoello-Mantovani M, Somekh E. Behavioral and emotional disorders in children during the COVID-19 epidemic. *J Pediatric.* 2020; 221:264-266.

17. Mourouvaye M, Bottemanne H, Bonny G, Fourcade L, Angoulvant F, Cohen JF, Ouss L, et al. Association between suicide behaviours in children and adolescents and the COVID-19 lockdown in Paris, France: a retrospective observational study. *Arch Dis Child.* 2020; archdischild-2020-320628.

18. Isumi A, Doi S, Yamaoka Y, Takahashi K, Fujiwara T. Do suicide rates in children and adolescents change during school closure in Japan? The acute effect of the first wave of COVID-19 pandemic on child and adolescent mental health. 2020; 110(Pt 2):104680.

Hiperuricemia e progressão de doença renal crônica

Hyperuricemia and progression of cronic kidney disease

Andressa Sona Moralez de Moura Leite¹, Carlos Otávio Costa de Carvalho¹, Daniel Rinaldi dos Santos¹
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A hiperuricemia e a hiperuricosúria são condições de elevada relevância clínica associadas a patologias como gota, nefrolitíase úrica e nefropatia aguda por ácido úrico. No entanto, ainda é questionável se a hiperuricemia isolada poderia induzir lesão renal crônica, ou se a nefrite intersticial crônica em pacientes com hiperuricemia poderia ser atribuída a outros fatores como hipertensão arterial, doença arteriosclerótica ou outra doença renal subjacente. Vários estudos têm avaliado a relação entre níveis sanguíneos elevados de ácido úrico e o desenvolvimento de progressão de doença renal crônica. Estudos prévios afirmavam que a hiperuricemia seria um fator de risco independente para a progressão de doença renal crônica, porém, estudos mais recentes demonstram que hiperuricemia isolada assintomática é causa de doença renal crônica apenas quando associada à cristalúria por ácido úrico, com alteração na acidificação urinária causada pela obstrução tubular, inflamação e fibrose intersticial. Tendo em vista as repercussões clínicas relacionadas à hiperuricemia, o objetivo desta revisão é avaliar o potencial benéfico ao se utilizar terapias redutoras de urato a fim de se evitar progressão de doença renal crônica e complicações cardiovasculares, assim como os benefícios do tratamento em pacientes com diabetes tipo 1 e risco de desenvolvimento de nefropatia diabética.

Descritores: Hiperuricemia; Insuficiência renal crônica; Alopurinol

ABSTRACT

Hyperuricemia and hyperuricosuria are clinical relevant conditions associated with gout, uric lithiasis and uric acid - induced acute nephropathy. However, it is not certain if isolated hyperuricemia could cause chronic kidney injury or if chronic interstitial nephritis is associated to other factors as hypertension, atherosclerosis or another secondary renal disease. Many studies evaluated the relation between high levels of uric acid, the development and evolution of chronic kidney disease and previous researches stated that hyperuricemia could be an independent risk fator in this progression. Recent studies demonstrated that the presence of uric acid crystals in the urine associated with changes in the urinary pH caused by tubular obstruction, inflammation and interstitial fibrosis could evolve with chronic kidney disease. Considering the clinical repercussions related to hyperuricemia, the objective of this review is to evaluate the potential benefits in therapies that reduce urate in order avoid the progression to chronic kidney disease and cardiovascular complications as the advantages in treating patients with type 1 diabetes and risk of developing diabetic nephropathy.

Keywords: Hyperuricemia; Renal insufficiency chronic; Allopurinol

Correspondência:

Andressa Sona Moralez de Moura Leite
E-mail: andressa.sona@gmail.com
Data de submissão: 26/01/2021
Data de aceite: 15/03/2021

Trabalho realizado:

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.

INTRODUÇÃO

O ácido úrico (AU) é um ácido orgânico fraco proveniente do catabolismo de ácidos nucleicos. Existe em duas formas no organismo a depender do pH: a forma não dissociada pouco solúvel predomina quando pH é menor que 5,5, e a forma de ânion urato, mais solúvel, prevalente no pH fisiológico de 7,4. A eliminação do ácido úrico é feita principalmente pelo rim, o qual excreta cerca de dois terços da produção diária (300 a 600 mg na urina de 24 horas).

Há três diferentes tipos de doença renal relacionadas à deposição de cristais de urato: a nefropatia aguda por ácido úrico, nefropatia crônica por urato e nefrolitíase por ácido úrico.

A nefropatia aguda por ácido úrico é caracterizada por insuficiência renal aguda, oligúrica ou anúrica, induzida pela precipitação de cristais de ácido úrico nos túbulos distais e ductos coletores. Frequentemente, este quadro é ocasionado pela produção e excreção excessiva de ácido úrico em pacientes com doenças malignas de rápido *turnover*. Ocorre em linfomas, leucemias e doenças mieloproliferativas, principalmente após quimioterapia ou radioterapia que induzem rápida lise celular. Em tais situações é marcante a presença de hiperuricemia com níveis plasmáticos geralmente acima de 15 mg/dl.

A nefrolitíase úrica está relacionada com hiperuricosúria (excreção urinária maior que 800 mg/dia para homens e 750 mg/dia para mulheres), baixo volume urinário e pH urinário persistentemente ácido, onde a forma não dissociada e pouco solúvel do ácido úrico predomina, levando à cristalúria e formação do cálculo renal. Este tipo de nefrolitíase tem se tornado mais frequente nos últimos anos, principalmente entre os portadores de obesidade, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2.

Já a nefropatia crônica por urato, a qual será a desordem de destaque nesta revisão, ainda é um termo contraditório e em discussão em diversos estudos. É uma desordem difícil de se distinguir de outras causas de comprometimento renal que ocorrem em paciente com hiperuricemia, como hipertensão e diabetes mellitus. É caracterizada por ser uma doença renal crônica induzida pela deposição de cristais de urato no interstício medular, associada a uma resposta inflamatória crônica e consequente fibrose intersticial, o que pode ser visto através de biópsia renal. A nefropatia por urato geralmente acompanha a hiperuricemia não tratada, que é tipicamente desproporcional ao grau de insuficiência renal.

Há cerca de meio século, a gota era considerada uma das causas mais comuns de doença renal crônica no homem de meia idade, porém, através dos progressos obtidos no tratamento da gota tofácea crônica, estudos observaram que embora a terapia com drogas úrico-redutoras possa ser apropriada para a prevenção da artrite, em muitos pacientes não foi esperado uma melhora da insuficiência renal progressiva. Isso induz a discussão sobre a relação causal entre hiperuricemia e o desenvolvimento de lesão renal crônica¹⁻².

OBJETIVOS

Revisar conhecimentos sobre a hiperuricemia, sua epidemiologia, fatores de risco, fisiopatologia e mecanismos de lesão renal; avaliar a associação entre os níveis de ácido úrico e progressão de doença renal crônica; discutir o tratamento com drogas úrico-redutoras e seu desfecho dos pontos de vista cardiovascular e renal.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de tema descritiva realizada através de pesquisa qualitativa e

bibliográfica, utilizando-se como técnica de coleta de dados a documentação indireta: análise de artigos científicos.

Epidemiologia e fatores de risco

Estudos de revisão de países ocidentais sugerem que a prevalência e incidência de hiperuricemia e gota aumentou nas últimas quatro décadas, o que pode ser atribuído à maior prevalência de hipertensão, síndrome metabólica, obesidade, aumento no uso de diuréticos e mudanças no padrão dietético.

Segundo estudo de análise de dados de 5.467 participantes da população americana, no período de 2015 a 2016, obtido pelo *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES), foi estimado uma prevalência de hiperuricemia de 20,2% em homens e 20% em mulheres. A prevalência de gota foi 3,9% entre os adultos. A taxa de uso de terapia redutora de urato em pacientes com gota foi de 33% na análise de dados de 2007 a 2014. Nesta população, a média da concentração sérica de ácido úrico foi de 6.0 mg/dl no sexo masculino e de 4,6 mg/dl no feminino³.

No Brasil, um estudo de população entre 25 e 64 anos, estimou a taxa de hiperuricemia em torno de 13,2%. Doenças relacionadas com a produção excessiva de ácido úrico representam menos de 10% das causas de hiperuricemia. A excreção ineficiente de ácido úrico representa mais de 90% dos casos, a qual é geralmente atribuída à insuficiência renal por qualquer causa ou uso de medicações que reduzem o clearance renal de urato, como diuréticos tiazídicos ou de alça, e baixas doses de aspirina⁴.

A hiperuricemia assintomática é reconhecida como estágio inicial na progressão da forma clássica de gota, precedendo a apresentação de artrite inflamatória aguda ou crônica e dos tofos. Entretanto, estudos

epidemiológicos demonstraram que a formação de tofos, artrite inflamatória aguda, nefrolitíase por ácido úrico e nefropatia crônica por urato são infrequentes, ocorrendo em cerca de um terço ou menos nos indivíduos com hiperuricemia prolongada.

Fatores dietéticos que contribuem para hiperuricemia incluem elevado consumo de álcool, alimentos proteicos como carne vermelha e frutos do mar, e elevada ingestão de bebidas adoçadas como refrigerantes e frutose. Por outro lado, a ingestão de produtos lácteos, café e vitamina C parecem ter efeito protetor⁵.

Fisiopatologia

Ácido úrico (C₅H₄N₄O₃/AU) é um ácido fraco, pouco solúvel e que representa o metabólito final das purinas. É produzido no fígado, a partir da quebra de mononucleotídeos de purinas ingeridas na dieta e produzidas endogenamente pelo organismo (fígado, intestino e músculos), em guanina e hipoxantinas. Esses dois componentes são então metabolizados em xantinas, que são transformadas em ácido úrico pela ação da xantina-oxidase. A produção de ácido úrico depende do balanço entre a ingestão de purinas, sua produção intracelular e a reciclagem/degradação que ocorre na via da xantina-oxidase. Na maioria dos animais o ácido úrico é ainda convertido em um metabólito altamente solúvel, a alantoina, via enzima uricase. No entanto, seres humanos e primatas inativaram o gene para produção de uricase ao longo de sua evolução e, portanto, a concentração de ácido úrico no organismo humano é perto do limite de solubilidade, em torno de 6.4 – 6.8 mg/dL em condições ambientes (limite de 7mg/dL). Níveis elevados de ácido úrico tendem a cristalizar e gerar quadros de gota, litíase renal e processos inflamatórios.

Dieta rica em purinas, metabolismo elevado de purinas, excesso de ingestão de álcool, lise tumoral, anemia hemolítica, psoríase, linfomas, convulsões, exercício em excesso e rabdomiólise são algumas das causas de hiperuricemia.

A excreção de ácido úrico se dá pelo trato gastrointestinal, através da ação da microbiota do trato gastrointestinal – cerca de um terço da produção diária, e pelo trato urinário – cerca de dois terços, principalmente na porção S1 no túbulo contorcido proximal.

A regulação renal do ácido úrico envolve mecanismos de filtração glomerular, reabsorção tubular, secreção tubular e nova reabsorção tubular. Tal mecanismo de regulação resulta em uma taxa de excreção de 10% do ácido úrico filtrado pelos glomérulos, sendo 90% reabsorvido pelos túbulos renais. Desbalanços entre reabsorção/secreção geram hiperuricemia.

Proteínas envolvidas na reabsorção de ácido úrico incluem o transportador 1 de ânion urato (URAT1), transportador de ânion orgânico 4 (OAT4) e transportador de glicose 9 (GUT9), enquanto proteínas envolvidas na secreção são representadas pela OAT1, OAT3, proteína 4 de resistência multidroga (MRP4/ABCG4) e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP/ABCG2). GLUT9 age reabsorvendo AU e glicose nas células tubulares. URAT1 promove reabsorção de AU pela membrana apical das células epiteliais do túbulo proximal. ABCG2 promove secreção de AU nas células epiteliais do túbulo proximal.

Estratégias farmacológicas incluem a redução sérica de ácido úrico através da diminuição de sua produção com a inibição da xantina-oxidase (alopurinol e febuxostat), inibição da reabsorção tubular de ácido úrico

com a inibição do URAT1 (probenecida) ou pela metabolização do ácido úrico em alantoina pela ação da uricase (rasburicase). Além disso, o bloqueador do receptor de angiotensina, losartana vem sendo usado com o objetivo de diminuir níveis séricos de ácido úrico ao inibir o URAT1, bem como antidiabéticos inibidores do SGLT2 pela ação na GLUT9.

Mecanismos de lesão renal pela hiperuricemia

Depósito de cristais de urato monossódico. Estudos mostram que o plasma se torna supersaturado com cristais de urato monossódico quando a concentração de ácido úrico apresenta níveis maiores que 6.5 mg/dL⁶. Nessas condições ácido úrico e cristais de urato se depositam em articulações, rins e outros tecidos gerando lesão tecidual. Uma expressão reduzida do BCRP/ABCG2 nas células epiteliais tubulares promove depósitos de cristais de urato monossódico no interstício e epitélio tubular resultando em danos renais. pH baixo e níveis elevados de ácido úrico geram, a longo prazo, formação de nefropatia obstrutiva e suas complicações (infecção, sangramento e hidronefrose).

Stress oxidativo. No interior das células o AU se torna um pró-oxidante aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio, incluindo o ânion superóxido (O₂⁻), H₂O₂ e 8-isoprostano. Elevação de tais substâncias promovem dano no DNA, produção, ativação e oxidação de citocinas inflamatórias e apoptose celular.

Disfunção endotelial. O ácido úrico promove notável estímulo in vitro na expressão de angiotensinogênio, enzima conversora de angiotensina (ECA) e receptor de angiotensina II, levando à proliferação e promoção de senescência, inflamação e apoptose endotelial.

Além disso, o ácido úrico leva a disfunção renal diminuindo a produção de óxido nítrico (NO) e a atividade do óxido nítrico sintetase endotelial.

Fibrose renal. A glomeruloesclerose e fibrose tubulointersticial representam um processo patológico comum em pacientes com doença renal crônica, levando a declínio da função renal e doença renal em estágio final. Pacientes com níveis elevados de ácido úrico podem apresentar disfunções renais mais sérias, bem como alterações patológicas mais graves, principalmente esclerose glomerular segmental, fibrose intersticial e atrofia tubular. A hiperuricemia moderada gera arteriosclerose renal e hipertensão glomerular com prejuízo na auto regulação renal, resultando em glomeruloesclerose. A proliferação mesangial anormal e a produção excessiva de matriz extracelular contribuem para a glomeruloesclerose. O ácido úrico promove ativação da cascata de inflamação (COX-2/PGES-1/PGE2) gerando efeitos inflamatórios e induzindo a produção da matriz extracelular. O ácido úrico também promove a transição fibroblasto-miofibroblasto do tecido renal através da ativação de vias do fator de crescimento beta (TNF-B), do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e da quinase regulada por sinal extracelular (ERK). A ativação da via do fator de crescimento beta (TGF-B) pelo AU promove a transformação de células epiteliais em células mesenquimais, um processo fisiopatológico em que as células epiteliais do tecido renal perdem suas características fenotípicas e adquirem características de células mesenquimais. Tais células são responsáveis pela produção excessiva da matriz extracelular renal, fundamental para a progressão da fibrose intersticial⁷⁻⁸.

Inflamação renal - Induzida por cristais de urato monossódico. A hiperuricemia induz inflamação renal de maneira dependente de cristais, tendo macrófagos como mediadores

chaves neste processo inflamatório, promovendo a fagocitose de depósitos de cristais no lúmen e interstício renal. Ocorre produção de quimiocinas com indução quimiotática de células inflamatórias. Macrófagos também são induzidos a produzir catepsinas (protease lisossomal) e citocinas pró-inflamatórias como Interleucinas 1B, 18 e interferons.

Inflamação renal induzida por ácido úrico solúvel. Estudos recentes sugerem que o ácido úrico solúvel pode apresentar efeitos pró-inflamatórios, através de várias vias de sinalização, independente da formação de cristais⁹. Promove liberação de células inflamatórias (linfócitos T e macrófagos), citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa e interleucinas.

DISCUSSÃO

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública com alta morbidade e mortalidade. Vem acompanhada de hiperuricemia importante devido à redução do *clearance* de urato que ocorre na progressão da doença e piora de função renal. Hiperuricemia também é associada a outras comorbidades como hipertensão, síndrome metabólica e doença cardiovascular, porém a relação causal entre a elevação de AU, especialmente hiperuricemia assintomática, e progressão da doença renal ainda é incerta.

Em amostras de biópsias renais e de autópsias de pacientes renais crônicos foi observada a presença de depósitos de cristais de AU na medula renal, envolvidos por infiltrado de macrófagos formando um granuloma. Estes achados que entram no dilema sobre a causalidade entre hiperuricemia assintomática, cristalúria por AU e doença renal crônica. Pequeno número de estudos

afirmam como verdadeiro o conceito de que a hiperuricemia assintomática contribui para DRC e que a injúria renal induzida por cristais de AU associados a infiltrado de macrófagos M1 *like* pró-inflamatórios é o mecanismo de lesão neste contexto.

Todavia, vários estudos multicêntricos, randomizados, controlados não encontraram como efeito o retardo da progressão da doença renal crônica utilizando-se de terapias redutoras de urato.

Em estudo experimental com ratos, Sellmay et al.¹⁰ avaliam a relação causal entre hiperuricemia e progressão de doença renal. Foi realizada a indução de hiperuricemia e de doença renal crônica progressiva em ratos, através da utilização de uma dieta alimentar enriquecida com inosina (nucleosídeo do grupo das purinas e precursor do AU associada à exposição ao ácido aristolóquico, uma conhecida nefrotoxina causadora de DRC não cristalina em humanos e ratos. Observou-se o nível sérico de AU, uréia, creatinina e *clearance* de creatinina em três grupos de ratos. Os níveis iniciais de AU de todos eram entre 4 e 6 mg/dl. Os ratos foram divididos em 3 grupos: hiperuricemia isolada (HU), ácido aristolóquico com DRC isolada (AAI), e um grupo com hiperuricemia e DRC (HU + AAI). Ao final do 42º dia, o grupo HU e HU+AAI apresentavam níveis de ácido úrico entre 12 e 20 mg/dl. HU *per se* não foi associada com cristalúria ou artrite gotosa. Foi definida como hiperuricemia assintomática, e a presença de HU não afetou a progressão da nefropatia induzida pelo ácido aristolóquico, caracterizada pelo declínio da taxa de filtração glomerular, atrofia tubular e fibrose intersticial. Logo, hiperuricemia persistente e elevada não afetou a progressão da DRC em ratos.

Nesse mesmo estudo, em um modelo de nefropatia aguda por urato, foram analisadas

amostras renais de ratos para demonstrar que hiperuricemia leve a moderada e cristalúria por AU leva à disfunção renal, associada à injúria tubular, inflamação, infiltração por macrófagos e fibrose. Dois grupos de ratos foram submetidos a diferentes dietas: um grupo recebeu dieta acidogênica enriquecida com inosina precursor de urato (HU+CU), e outro grupo apenas inosina. Foi constatado que, após 32 dias, apenas o grupo que recebeu dieta acidogênica mais inosina (HU + CU) desenvolveu DRC, indicado pelo aumento significativo dos níveis séricos de ureia e creatinina. Neste grupo, foi visto importante cristalúria associada a depósitos de cristais de AU nas biópsias renais. Permaneceu saudável o grupo da dieta rica apenas em inosina. A dieta acidogênica resulta em redução do pH urinário ao promover a cristalização do AU solúvel e o desenvolvimento de nefropatia por cristais de AU e urolitíase por AU.

Os rins do grupo HU+CU ao final de 32 dias eram pequenos em tamanho. O córtex era pálido e enrijecido, associado a depósitos brancos de cristais. Foi observado pela coloração PAS, injúria tubular difusa, granulomas de cristais de AU e aumento do marcador de injúria tubular KIM-1. Todos os granulomas apareceram predominantemente na medula, com um espaço central com cristais de AU envolvidos por células gigantes, e na análise temporal, estes granulomas cristalinos se formaram após a instalação da fibrose intersticial e da DRC. Todas essas lesões envolveram a atividade de macrófagos pró-inflamatórios M1-like.

Neste contexto, este estudo avaliou qual seria a resposta quanto à supressão do fenótipo M1-like de macrófagos intersticiais, através da ativação do receptor de adenosina A2 nos ratos do grupo com hiperuricemia + DRC com 14 e 32 dias após o início do experimento. Constatou-se que a adenosina não teve efeito sobre os níveis

de AU, porém houve uma redução significativa nas escórias nitrogenadas e aumento da taxa de filtração glomerular no 32º dia. A biópsia renal revelou a existência de menos injúria tubular, redução do número de granulomas e menos fibrose intersticial, assim como a redução de células CD45. Assim, entende-se que a supressão de macrófagos M1-like pela adenosina atenua a formação de granulomas e a subsequente progressão da doença renal crônica.

Em conclusão, este estudo tem relevância clínica para auxiliar no tratamento de paciente com hiperuricemia assintomática através de terapias redutoras de urato. A hiperuricemia assintomática não afeta a progressão de DRC, exceto se houver depósitos de cristais de AU nos rins, indicado pela presença de cristalúria e sinais de nefropatia crônica por AU¹⁰.

Nível sérico elevado de AU tem sido associado ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e aterosclerose subclínica. Vários mecanismos fisiopatológicos vêm sendo explorados na tentativa de explicar a ligação entre HAS e AU.

O AU aumenta significativamente a produção de espécies de oxigênio e angiotensina II e em níveis acima de 6 e 9 mg/dL induzem senescência e apoptose de células endoteliais, respectivamente. O estresse oxidativo desempenha papel importante no mecanismo de disfunção endotelial, protagonista no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, hipertensão e doenças com níveis séricos elevados de AU e isso associa-se ao desenvolvimento de doenças renais¹¹.

Em estudo experimental com ratos, foi visto que aqueles com hiperuricemia apresentavam níveis elevados de renina justaglomerular e níveis reduzidos de síntese de óxido nítrico pela mácula densa, além de lesão túbulo-intersticial¹².

Ácido úrico elevado, quando tratar? Este ainda é um tema de debate, devido às incertezas se de fato hiperuricemia (HU) associa-se a um aumento no risco de início e progressão de doença renal crônica (DRC) e doença renal em estágio final. Vários estudos observacionais mostraram uma associação linear entre hiperuricemia e diversos desfechos como albuminúria, eventos cardiovasculares, eventos renais e morte. No entanto não está claro se a elevação de AU é fator causal na progressão de doença renal, se é um marcador indireto, ou os dois.

Há três grupos de fármacos utilizados para reduzir os níveis de AU; os inibidores da xantina oxidase (XO), drogas uricosúricas e agentes uricase. Dos inibidores da XO, o alopurinol é a droga de primeira escolha para o controle a longo prazo da HU, devido à sua eficiência, baixo preço e perfil de risco bem conhecido. Porém necessita de ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal ou terapia diurética devido ao acúmulo de oxipurinol e ao aumento do risco de efeitos tóxicos, como manifestações gastrointestinais e síndrome de hipersensibilidade².

O febuxostate é um inibidor seletivo da XO, sendo mais eficaz do que o alopurinol no subgrupo com comprometimento da função renal e não necessita de ajuste da dose na insuficiência renal de leve a moderada. Os efeitos colaterais incluem distúrbios gastrointestinais (náuseas, dispepsias, diarreia, constipação), dores de cabeça, atividade elevada das enzimas hepáticas e um pequeno aumento na taxa de eventos cardiovasculares graves, o que impede a utilização em doentes com isquemia cardíaca¹³.

Já os agentes uricosúricos como benzobromarona são considerados terapia de segunda linha para pacientes com hiperuricemia e gota. Estão associados com o aumento da

cristalúria e urolitíase. Recomenda-se o aumento da ingesta hídrica e manutenção do pH urinário acima de 6.0 quando optado pelo uso nos casos de gota. A probenecida é uma opção da mesma classe, considerada preferida como primeira escolha entre os fármacos uricosúricos disponíveis nos Estados Unidos. Outras drogas com ação uricosúrica são losartana, fenofibrato e vitamina C, as quais entram como fatores de risco para cristalúria e nefropatia².

Agente uricase (rasburicase) é uma enzima recombinante que converte o AU em alantoína, metabólito que é 5 a 10 vezes mais hidrossolúvel. Deste modo, 4 horas após a administração de rasburicase verifica-se uma diminuição significativa dos níveis de AU. Utilizada em doentes com insuficiência renal não oligúrica é mais eficaz que o alopurinol na correção da HU e recuperação da função renal. Também é utilizada para a síndrome de lise tumoral induzida por quimioterápicos, porém com possíveis reações de hipersensibilidade graves. Em 2010, a FDA aprovou pegloticase (Krystexxa) um recombinante suíno da uricase que, administrado por via intravenosa, rapidamente reduz os níveis séricos de urato, e é utilizada para minimizar a imunogenicidade, e em casos de gota refratária ao tratamento convencional. Tem um elevado potencial de reações adversas incluindo anafilaxia.

Na análise de artigos relacionados ao tratamento, um estudo de metanálise e revisão sistemática de Tsu-chen Lin et al., avaliou a eficácia, efeito renoprotetor e segurança do febuxostat em paciente com DRC. Foram incluídos 11 estudos com 1317 participantes, e os resultados analíticos mostraram que apresentou efeito redutor de AU superior ao grupo placebo, porém não houve diferença estatística entre os grupos em relação aos biomarcadores de função renal, incluindo

taxa e filtração glomerular e o nível sérico de creatinina. No entanto, posteriormente, esta metanálise avaliou, subgrupos de paciente com DRC estágio III e IV de 3 estudos, e constatou que após 6 meses de tratamento com febuxostat em comparação com grupo placebo, houve uma significativa redução sérica de creatinina, afirmando um efeito renoprotetor neste grupo específico de pacientes¹⁴.

Outros estudos prévios realizaram revisões sistemáticas de ensaios randomizados e controlados, tendo como tema terapias redutoras de urato e efeitos na função renal. Bose et al., analisaram 8 estudos com 476 participantes avaliando os efeitos do alopurinol em paciente com e sem DRC, vendo que alopurinol poderia retardar a sua progressão. Kanji et al, também analisou 19 estudos com 992 participantes com DRC estágio III a V e avaliou efeitos da terapia uricoreduzoras incluindo alopurinol, benzobromarona, losartana, anlodipino e rasburicase. Foi demonstrado uma melhora significativa na creatinina sérica e taxa de filtração glomerular com alopurinol. Kim et al. analisaram 4 estudos com 157 participantes e avaliou o efeito de febuxostat comparado com alopurinol, sendo visto um possível efeito renoprotetor mais efetivo com o primeiro. Su et al. analisaram 16 estudos com 1211 pacientes com DRC e os efeitos do alopurinol, pegloticase e febuxostat e, demonstraram que o efeito na redução de ácido úrico melhora a função renal em adultos com DRC¹⁵⁻¹⁸.

AU elevado também está associado a aumento do risco de nefropatia diabética. Doria et al. conduziram estudo duplo cego, randomizado, em 16 centros dos Estados Unidos, Canadá e Dinamarca com o objetivo de avaliar a diminuição do declínio de taxa de filtração glomerular em pacientes diabéticos tratados com terapia redutora de ácido úrico

(PERL). 267 pacientes com diabetes tipo 1 foram divididos em 2 grupos (alopurinol x placebo) e avaliados por um período de 3 anos e 2 meses. Ao final do estudo não foi observado benefícios significativos entre uso de alopurinol e desfechos renais¹⁹.

Em outro estudo duplo-cego randomizado abrangendo 31 centros na Austrália e Nova Zelândia (CDK-FIX *trial*), foi avaliado se o uso de terapia de redução de ácido úrico com alopurinol poderia atenuar a declínio da taxa de filtração glomerular de pacientes com doença renal crônica em um período de 104 semanas. Neste trabalho Sunil et al. dividiram, de maneira aleatória, pacientes com doença renal crônica estágio III e IV em um grupo que recebia alopurinol e outro grupo que receberia placebo (controle). Como desfecho primário foi avaliado mudança

CONCLUSÃO

A doença renal crônica (DRC) representa um problema de saúde pública com níveis altos de morbidade e de mortalidade. Vem acompanhada de hiperuricemia importante devido à redução do *clearance* de urato que ocorre na progressão da doença e piora de função renal. A hiperuricemia também é associada a outras comorbidades como hipertensão arterial, síndrome metabólica e doença cardiovascular.

Diversos são os mecanismos envolvidos na lesão renal gerada por níveis elevados de ácido úrico (depósito de cristais de urato monossódico, stress oxidativo, disfunção endotelial, fibrose renal, inflamação). Há três diferentes tipos de doença renal relacionadas com a deposição de cristais de urato: a nefropatia aguda por ácido úrico, nefropatia crônica por urato e nefrolitíase por ácido úrico.

Estudos experimentais recentes demonstraram que a hiperuricemia isolada não foi as-

na taxa de filtração glomerular ao final de 104 semanas. Como desfecho secundário foi avaliado queda de 30% e 40% na taxa de filtração glomerular, doença renal em estágio final, morte por qualquer causa, pressão arterial, albuminúria, níveis de ácido úrico, eventos cardiovasculares, hospitalização por qualquer motivo, qualidade de vida e eventos adversos e reações medicamentosas. Ao final de 104 semanas não se observou diminuição na queda da taxa de filtração glomerular quando comparados o grupo que recebeu alopurinol e placebo. Também não foi observada queda significativa de proteinúria, da pressão arterial, doença renal em estágio final ou morte associada com o alopurinol. Tais resultados foram consistentes com os resultados de outros estudos¹⁹⁻²¹.

sociada com cristalúria, artrite gotosa ou risco para progressão de doença renal. No entanto, quando associada à cristalúria por ácido úrico, a hiperuricemia pode induzir disfunção renal, promover injúria tubular, inflamação, infiltração por macrófagos e fibrose.

Ainda existe discordâncias entre estudos recentes sobre a eficácia do tratamento de hiperuricemia no que diz respeito à diminuição da progressão de doença renal crônica, divergindo entre os que dizem que não existe benefício e os que viram existência de benefício nos casos de hiperuricemia associada à formação de cristais de ácidos úricos nos rins^{10,19-21}.

Estudos adicionais são necessários para entender melhor o papel do ácido úrico na DRC, especialmente em indivíduos com histórico de gota, hiperuricemia basal e/ou atividade elevada de oxidase de xantina plasmática.

REFERÊNCIAS

1. Uptodate. Hyperuricemia [Internet]. 2020. [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/>.
2. Santos DR. Tratado de nefrologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.
3. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the united states and decadal trends: the national health and nutrition examination survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(6):991-99.
4. Luk AJ, Simkin PA. Supplements and featured publications: Update on the diagnosis and treatment of gout. *AJMC*. 2005; 11(15 Suppl).
5. Siqueira JH, Mill JG, Velasques-Melendez G, Moreira AD, Barreto SM, Benseñor IM, Molina MD. Sugar-Sweetened soft drinks and fructose consumption are associated with hyperuricemia: cross-sectional analysis from the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Nutrients*. 2018; 10(8):981.
6. Ruilope LM, Garcia-Puig J. Hyperuricemia and renal function. *Curr Hypertens Rep*. 2001; 3(3):197-202.
7. Shi Y, Xu L, Tao M, Fang L, Lu J, Gu H, et al. Blockade of enhancer of zeste homolog 2 alleviates renal injury associated with hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019; 316(3):F488-F505.
8. Zavadil J, Bottinger EP. TGF- β and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene*. 2005; 24(37):5764-5774.
9. Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, Ramos RN, Barbutto JA, Branco P, et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep*. 2017; 7(1):39884.
10. Sellmayr M, Petzsche MR, Ma Q, Krüger N, Liapis H, Brink A, et al. Only hyperuricemia with crystalluria, but not asymptomatic hyperuricemia, drives progression of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(12):2773-92.
11. Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, Rosticci M, Borghi C. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella heart study. *J Hypertens*. 2014; 32(1):57-64.

12. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001; 38(5):1101-6.
13. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu JT, Joseph-Ridge N, Mulford DJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther*. 2005;12(1):22-34.
14. Lin TC, Hung LY, Chen YC, Lo WC, Lin CH, Tam KW, Wu MY. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(29):e16311.
15. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(2):406-13.
16. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2015;16:58.
17. Kim S, Kim HJ, Ahn HS, Oh SW, Han KH, Um TH, et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2017; 36(3):274-281.
18. Su X, Xu B, Yan B, Qiao X, Wang L. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11):e0187550.
19. Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I, et al. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2020; 382(26):2493-503.
20. Badve SV, Pascoe EM, Tikun A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 382(26):2504-2513.
21. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruijama S, et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2018; 72(6):798-810.

Utilização de diferentes técnicas de neuromodulação no tratamento de pacientes com depressão refratária

Use of different techniques of neuromodulation in the treatment of patients with refractory depression

Paula Pires de Oliveira Padilha¹, Daniel Fortunato Burgesse¹

Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: O transtorno depressivo maior é uma condição prevalente, multidimensional e crônica, com altas taxas de refratariedade aos tratamentos convencionais. Nesse sentido, diferentes modalidades terapêuticas têm sido propostas para o manejo da depressão resistente ao tratamento, a exemplo dos métodos de neuromodulação, como a eletroconvulsoterapia, estimulação magnética transcraniana repetitiva e estimulação do nervo vago, sendo o foco do presente estudo. **Objetivos:** Conceituar a depressão refratária e discutir sobre a eficácia das diferentes técnicas de neuromodulação. **Métodos:** Realizada revisão de literatura sobre a aplicação de técnicas de neuromodulação no tratamento da depressão refratária, com consultas a artigos do período de 2003 a 2019 indexados nas bases de dados do PUBMED e Google Scholar, incluindo estudos randomizados, controlados por placebo e metanálises nas línguas inglesa e francesa. **Conclusão:** A estimulação magnética transcraniana repetitiva tem adquirido popularidade crescente devido à segurança, efetividade e menor risco de efeitos adversos, apesar de poucos estudos a evidenciar seus benefícios a longo prazo. Ainda assim, a eletroconvulsoterapia continua ocupando seu papel de destaque nos casos que exigem resolução aguda (como catatonia, tentativa de suicídio) e depressão psicótica. A estimulação do nervo vago, inicialmente utilizada no tratamento da epilepsia refratária, tem evidenciado resultados satisfatórios na remissão dos sintomas depressivos a longo prazo.

Descritores: Transtorno depressivo maior; Neuromodulação

ABSTRACT

Introduction: Major depressive disorder is a prevalent, multidimensional and chronic condition with high refractoriness rates to conventional treatments. Different therapeutic modalities have been proposed for the management of treatment resistant depression, such as neuromodulation methods: electroconvulsive therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation and vagus nerve stimulation. **Objectives:** Define refractory depression and discuss the effectiveness of different neuromodulation techniques. **Methods:** A literature review was conducted on the application of neuromodulation techniques in the treatment of refractory depression, using articles from 2003 to 2019 indexed in the PUBMED and Google Scholar databases, including randomized, placebo-controlled studies and meta-analyses in English and French languages. **Conclusion:** rTMS has gained increasing popularity due to safety, effectiveness and lower risk of adverse effects, despite few studies showing its long-term benefits. ECT continues to play a prominent role in cases requiring acute resolution (such as catatonia, suicide) and psychotic depression. VNS, initially used to treat refractory epilepsy, has shown satisfactory results in the remission of long-term depressive symptoms.

Keywords: Major depressive disorder; Neuromodulation

Correspondência:

Paula Pires de Oliveira Padilha
E-mail: paulapiresoliveira92@gmail.com
Data de submissão: 02/01/2021
Data de aceite: 15/02/2021

Trabalho realizado:

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.

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente, multidimensional e crônica, que em geral tem início antes dos 30 anos de idade. Dados provenientes da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2015 apontam que 322 milhões de pessoas no mundo são afetadas, com prevalência mundial estimada de 4,4%. Entre 2005 e 2015, o número de casos diagnosticados cresceu em cerca de 18,4%. No cenário nacional, 5,8% da população é acometida pela doença, totalizando 11,5 milhões de brasileiros. Segundo os dados da OMS, o Brasil é o país com maior prevalência de depressão da América Latina e o segundo com maior prevalência nas Américas, superado apenas pelos Estados Unidos (5,9%)¹.

Dados epidemiológicos revelam ainda maior risco de depressão em mulheres. Em uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos predominantemente realizados no século passado, as mulheres tiveram, em média, duas vezes mais probabilidades de ter um episódio depressivo do que os homens².

Em termos de incapacidade, o TDM tende a causar repercussões negativas em diversas áreas de funcionamento social, como educação, estabilidade de relacionamentos, emprego e desempenho financeiro³.

É importante mencionar que o desafio ao se descrever a epidemiologia dos transtornos de humor, particularmente do TDM, está diretamente relacionado às constantes mudanças nos critérios diagnósticos usados na prática clínica, notadamente em decorrência da evolução dos sistemas de nomenclatura da psiquiatria ao longo dos anos⁴.

O termo depressão é relativamente novo, tendo sido usado pela primeira vez em 1680, para designar um estado de desânimo ou perda

de interesse. O desenvolvimento do conceito de depressão emergiu com o declínio das crenças mágicas e supersticiosas, que relacionavam o adoecimento físico e mental a uma entidade divina para a etiologia de todos os males⁴.

Atribui-se a Hipócrates e aos seus seguidores a transição da compreensão da doença em seu sentido amplo - antes centrada em elementos sobrenaturais - passando para a utilização de argumentos e terminologia científicos, com base no conceito e teoria dos quatro fluidos (bile, fleugma, sangue e bile negra). Segundo Hipócrates, as doenças surgiriam a partir do desequilíbrio entre esses fluidos e o modelo dos quatro humores (colérico, fleugmático, sanguíneo e melancólico), o que explicaria a regulação das emoções e a formação do caráter dos indivíduos. Fundamentado nesse modelo, Hipócrates foi o pioneiro em descrever e nomear a melancolia (*melan* – negro e *cholis* – bile), entendendo que a intoxicação do cérebro pela bile negra seria responsável pelo quadro clínico da falta de ânimo, aversão à comida, inquietação, irritabilidade, medo ou tristeza por longo período. Na época, os tratamentos indicados eram plantas medicinais e purgantes para eliminar a bile negra⁴.

Com o início da Idade Média, o pensamento greco-romano é abandonado e substituído por uma visão religiosa, que compreendia os transtornos mentais sob uma perspectiva dualística, que atribuída o estado de doença mental à demonologia da época. O termo *acídia* (palavra de origem grega que significa “estado de descuido”) foi introduzido para designar um estado de negligência e enfraquecimento, de modo a ser incluída entre os sete pecados capitais e, portanto, sujeito à penitência na época⁴.

A partir do final da Idade Média e do início da Idade Moderna consagra-se o início

de um movimento social, cultural e intelectual - o Renascimento - no qual o pensamento medieval é convertido em uma visão humanista e a doença mental passa a ser compreendida prioritariamente a partir de uma perspectiva biológica, filosófica e psicológica. A alquimia é substituída pela química e os humores, pelos nervos⁴.

Em meados do século XIX, o termo melancolia se torna obsoleto, e, o termo depressão, por sua vez, emerge definitivamente e se consolida nas décadas seguintes como condição clínica independente. Desde então, o conceito de depressão evoluiu, fundamentado na investigação científica e na observação clínica que regem a prática médica⁴.

Na década de 1950, registrou-se uma verdadeira revolução na psicofarmacologia e na psiquiatria com a introdução, na prática clínica, dos principais grupos de agentes psicoativos utilizados até os dias atuais. A descoberta dos efeitos antidepressivos da iproniazida (um tuberculostático e inibidor da enzima monoamino-oxidase - IMAO) e da imipramina (molécula tricíclica com propriedades anti-histamínicas, anticolinérgicas, sedativas e com efeito antidepressivo descoberto acidentalmente) marcou uma nova era no tratamento da depressão e possibilitou a desejável reaproximação da psiquiatria com a neurobiologia e, assim, com as demais áreas da medicina⁴.

Em 1974, baseado na hipótese serotoninérgica da depressão, um grupo de pesquisadores desenvolveram uma molécula capaz de inibir de forma seletiva e potente a recaptação de serotonina, a fluoxetina. Surgiu, assim, o primeiro inibidor seletivo de recaptação de serotonina, uma classe de antidepressivos que popularizou o tratamento farmacológico da depressão devido ao melhor

perfil de tolerabilidade quando comparado aos IMAOs e antidepressivos tricíclicos (ADTs)⁴.

Apesar do grande arsenal terapêutico existente atualmente para o TDM, sabe-se que as taxas de remissão em cenários clínicos do “mundo real” são modestas, como demonstra o estudo STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), com taxas que variam entre 10% a 28%. Diversos fatores podem estar associados à resistência ao tratamento antidepressivo, como: história familiar de transtorno de humor, idade precoce de início dos sintomas, presença de estressores psicossociais, comorbidades psiquiátricas ou clínicas não tratadas, aspectos farmacogenéticos, ausência de resposta ao primeiro antidepressivo, episódios recorrentes e gravidade do quadro⁵.

Vários ensaios clínicos randomizados empregam diferentes definições para a depressão resistente ao tratamento (DRT). A mais utilizada atualmente baseia-se no conceito de não resposta ao tratamento por tempo adequado, com pelo menos dois antidepressivos de classes distintas. Esse critério é o mesmo utilizado por agências regulatórias, como a norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) para a aprovação de estratégias de tratamento para DRT⁵.

Diferentes modalidades terapêuticas têm sido propostas para o manejo da DRT, dentre as quais: estratégias farmacológicas (combinação/troca de antidepressivos e estratégias de potencialização), medicamentos complementares e alternativos/nutracêuticos (como a suplementação de L-metilfolato), além de métodos de neuromodulação, como a eletroconvulsoterapia (ECT), estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) e estimulação do nervo vago (ENV), sendo esta última abordagem um dos focos do presente estudo⁵.

OBJETIVO

Discutir sobre a eficácia das diferentes técnicas de neuromodulação (ECT, EMTr e ENV) na depressão resistente ao tratamento (DRT).

MÉTODOS

Realizada revisão de literatura sobre a aplicação de técnicas de neuromodulação no tratamento da depressão refratária, utilizando artigos do período de 2003 a 2019 indexados nas bases de dados do PUBMED e Google Scholar, através das seguintes palavras – chave: depressão refratária, neuromodulação, tratamento, eletroconvulsoterapia, estimulação magnética transcraniana repetitiva, estimulação do nervo vago.

Os seguintes critérios de inclusão foram estabelecidos: estudos randomizados, controlados por placebo e metanálises nos idiomas inglês e francês, que comparavam as diferentes técnicas de neuromodulação no tratamento da depressão refratária unipolar e/ou bipolar.

Foram excluídos os artigos que abordavam as técnicas de neuromodulação em pesquisas com animais, transtornos psiquiátricos que não incluíam depressão unipolar e bipolar e transtornos não psiquiátricos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Modalidades de estimulação cerebral não invasivas

Convulsiva

A eletroconvulsoterapia (ECT) foi desenvolvida em Roma, por Ugo Cerletti e Lucio Bini no ano de 1938, a partir do aperfeiçoamento de métodos anteriores, com destaque para o método introduzido por Meduna na Hungria. Ladislav Meduna, médico e pesquisador dos cérebros dos indivíduos

acometidos pelos dois principais transtornos atendidos pelos psiquiatras da época (epilepsia e esquizofrenia), observou um antagonismo biológico entre as duas doenças. A hipótese era a de que crises convulsivas poderiam minorar os sintomas da esquizofrenia. Seguindo esse princípio, diferentes substâncias (como a cânfora e o cardiazol) foram testadas com o objetivo de induzir crises convulsivas e minimizar os sintomas da esquizofrenia. Porém, diante dos efeitos colaterais intoleráveis e indesejáveis com tais substâncias, novas buscas foram essenciais para o desenvolvimento da convulsoterapia⁶.

A solução foi encontrada em Roma, no laboratório de Ugo Cerletti, a partir de pesquisas sobre a indução de convulsões por meio da eletricidade. A primeira aplicação do estímulo elétrico registrada em humano ocorreu em 11 de abril de 1938, e após 11 sessões, o paciente que se encontrava em quadro psicótico agudo, evoluiu com remissão completa dos sintomas. O sucesso do método foi garantido pela sua eficácia e ausência de efeitos colaterais descritos com agentes farmacológicos anteriores. Nascia, assim, a eletroconvulsoterapia⁶.

Desde então, o método passou por diversos aprimoramentos, como a introdução da anestesia geral, com miorelaxamento, a monitorização das crises e o surgimento das ondas de pulso breve e ultra-breve a fim de reduzir efeitos colaterais⁶.

Quanto à técnica propriamente dita, são utilizados dois eletrodos de estimulação posicionados na cabeça do paciente. Existem dois principais posicionamentos: o bilateral e o unilateral. Habitualmente, quando se fala em ECT bilateral faz-se referência ao posicionamento bitemporal (ou bifrontotemporal) e a ECT unilateral está comumente relacionada ao

posicionamento de d'Elia (com um dos eletrodos na região frontotemporal e o outro tangencial ao vértex)⁶⁻⁷.

A elucidação dos mecanismos pelos quais a ECT age sobre o sistema psicobiológico humano ainda se mantém incompleta. Há várias teorias na tentativa de explicar a eficácia do método para diferentes transtornos mentais. Dentre elas, há a teoria anticonvulsivante que propõe a existência de um mecanismo intrínseco e auto limitante segundo o qual as crises convulsivas estariam envolvidas com os efeitos antidepressivos observados. Tal fato é atribuído ao aumento dos níveis de neurotransmissores inibitórios, particularmente o ácido gama-aminobutírico – GABA – que está presente em níveis reduzidos em pacientes com depressão⁷. A teoria da generalização da crise convulsiva atribui a eficácia clínica do método quanto maior for a abrangência de estruturas diencefálicas, subcorticais. A teoria neuroendócrina, por sua vez, sugere que a ECT age corrigindo disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, principalmente no que concerne aos níveis elevados de cortisol em pacientes melancólicos e com resultados anormais nos testes de supressão pela dexametasona⁷. Alguns trabalhos evidenciam uma queda nas concentrações dos níveis de cortisol com o uso de ECT em série, o que poderia estar relacionado ao seu papel como regulador do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Permanece incerto, no entanto, se o hipercortisolismo é um epifenômeno ou se contribui diretamente para a sintomatologia depressiva e para as alterações bioquímicas observadas na depressão maior⁸.

A hipercortisolemia associada à depressão e a possibilidade de sua reversão decorrentes dos efeitos neurotróficos da ECT sobre algumas regiões cerebrais, como o hipocampo, alerta para outra teoria relacionada

à neurogênese hipocampal. A hipótese consiste no aumento da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), proteína relacionada à sobrevivência e ao crescimento de novos neurônios, com consequente eficácia antidepressiva em pacientes tratados com ECT⁷.

Até a década de 1970, a ECT tinha suas indicações clínicas pouco definidas. Era indicada primariamente para transtornos depressivos. Estudos subsequentes de eficácia passaram a indicar o método para quadros como mania, catatonia, síndrome neuroléptica maligna, estados epiléticos e doença de Parkinson. Porém, até os dias atuais os transtornos de humor ainda são a principal indicação, seguidos pela esquizofrenia⁹.

Os principais fatores para a indicação de ECT ainda estão baseados na refratariedade aos psicotrópicos, na gravidade da sintomatologia clínica e na cronicidade dos casos – embora este último dificulte a resposta ao ECT, como já comprovado em diversos estudos. Apesar de não possuir contra-indicação formal e absoluta, a ECT pode apresentar riscos aumentados de acordo com as comorbidades presentes, as quais exigem cuidados especiais, como é o caso de pacientes com função cardíaca comprometida (nas arritmias crônicas ou insuficiência cardíaca congestiva), pacientes asmáticos (pelo risco de bronco espasmo consequente à anestesia geral), pacientes com aneurismas intracerebrais (medidas agressivas devem ser usadas para prevenir picos de hipertensão durante as convulsões) e pacientes com lesões cerebrais expansivas ou episódio recente de acidente vascular encefálico⁹⁻¹⁰.

Apesar da eficácia e da confiabilidade do método, a ECT ainda é vista como o tratamento mais polêmico e estigmatizante existente na medicina. Parte da polêmica tem origem na ignorância midiática e no mau uso que a

técnica sofreu ao longo da história. Nesse sentido, novos tratamentos surgirão, mas por ora, a ECT mantém sua aplicação e eficácia clínicas consolidadas no arsenal terapêutico psiquiátrico⁹.

Não convulsiva

Estimulação magnética transcraniana (EMT)

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é baseada no princípio de indução eletromagnética, descoberto por Michael Faraday em 1838. Pesquisas sobre os efeitos de campos magnéticos no sistema nervoso central e periférico datam do século XIX, porém somente em 1985 Barker et al. foram capazes de executar a EMT no córtex motor em humanos¹¹.

A técnica consiste na utilização de uma bobina pequena - que recebe uma corrente elétrica alternada extremamente potente - sobre o crânio humano na região do córtex cerebral. A mudança constante da orientação da corrente elétrica dentro da bobina é capaz de gerar um campo magnético que atravessa alguns materiais relativamente isolantes como a pele e os ossos. Esse campo magnético gera uma corrente elétrica dentro do crânio capaz de despolarizar neurônios e gerar potenciais de ação. Tal é o caso da resposta muscular no membro contralateral seguido da aplicação da EMT sobre o córtex motor. Da mesma forma, quando a EMT é aplicada sobre outras regiões do córtex cerebral, os resultados irão depender da função da área escolhida, logo, efeitos cognitivos e emocionais são possíveis¹².

Os instrumentos utilizados para gerar os pulsos necessários a fim de produzir estímulos intracranianos são constituídos basicamente de duas partes: um gerador de pulsos de corrente e uma bobina, responsável por transformar o pulso de corrente em um pulso de campo magnético (com intensidade típica de 1 tesla). Os

estimuladores e bobinas produzidos atualmente desenvolvem cerca de 1.5 a 2 Tesla (T) na face da bobina e foram projetados para ser capazes de ativar neurônios corticais em profundidades de 1.5 a 2 cm dentro do escalpo¹³. Dois formatos de bobinas são mais comumente usados, a bobina em figura de oito e a bobina circular (Figura 1). A primeira fornece uma estimulação mais focal, permitindo um mapeamento amplo e detalhado da representação cortical. A segunda induz um campo elétrico amplamente distribuído permitindo uma estimulação bihemisférica. Do ponto de vista prático, o que se busca, então, é produzir um pulso de campo magnético o mais intenso e localizado possível, de forma a conseguir atuar em regiões específicas do corpo. Nesse sentido, acredita-se que a modulação na excitabilidade cortical seja a responsável pelos efeitos terapêuticos dessa técnica¹⁴.



Figura 1: Técnica de estimulação magnética transcraniana. (A) Bobina circular. (B) Bobina em figura de 8

As mudanças resultantes da terapia com EMT podem durar além do tempo de estimulação, principalmente devido aos processos de plasticidade sináptica, fornecendo grandes perspectivas para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas, tais como: transtorno bipolar, transtorno obsessivo compulsivo, esquizofrenia e depressão. Também existem estudos mostrando perspectivas no tratamento da dor crônica, acidente vascular cerebral (AVC) e Doença de Parkinson. A presença de marcapassos, implantes metálicos intracranianos (como cliques de aneu-

ristmas) ou outros dispositivos eletrônicos implantáveis é considerada contraindicação para a terapia, uma vez que pode ocorrer dano aos seus componentes internos. Os efeitos colaterais relacionados ao procedimento são raros e muitas vezes auto limitantes, como a presença de cefaleia tensional e pequenos espasmos musculares no local da estimulação¹⁴.

Existem basicamente três formas de se aplicar o estímulo gerado pelo campo magnético ao córtex cerebral: pulso simples, pulso pareado e estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr). Pulsos simples podem ser usados para mapeamento do córtex motor e estudo do tempo de condução do estímulo. Já os pulsos pareados são utilizados para realizar parâmetros de avaliação neurofisiológica (sobretudo na avaliação da fisiologia cerebral pós-AVC e em pacientes com dor crônica). Por fim, a EMTr, constitui-se de múltiplos estímulos aplicados na forma de trens de alta frequência, quando os pulsos ocorrem numa frequência superior a 1Hz, e de baixa frequência ou lenta, quando igual ou inferior a 1Hz¹⁵.

A EMT é uma ferramenta de estimulação cerebral eficaz por ser uma das poucas técnicas não invasivas e com bom perfil de efeitos colaterais. Estudos de imagem funcional e eletroencefalograma durante a EMT poderiam ajudar a esclarecer as principais vias neuronais disfuncionais nos transtornos neuropsiquiátricos e, dessa forma, aprimorar o conhecimento de neurociência e informar o melhor método para tratar esses transtornos¹⁴⁻¹⁵.

Modalidade de estimulação cerebral invasiva

Estimulação do nervo vago

A estimulação do nervo vago (ENV) consiste no implante de um gerador de pulsos elétricos programáveis, que é cirurgicamente inserido abaixo da pele no tórax, ligado a eletrodos que são conectados ao nervo vago

cervical esquerdo (Figura 2). O nervo vago é um nervo craniano que consiste de fibras que transmitem impulsos nervosos da periferia para o cérebro. A ação do nervo vago gera um estímulo no núcleo do trato solitário, que por sua vez, permite modular múltiplas regiões corticais e subcorticais do cérebro. A técnica foi originalmente aprovada em 1997 para o tratamento da epilepsia resistente a medicamentos, e, em 2005, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o procedimento para tratamento complementar na depressão recorrente ou crônica em pacientes adultos que apresentaram falhas de resposta a pelo menos quatro tratamentos com antidepressivos¹⁶.



Figura 2: Estimulação do nervo vago

Quando comparado às cirurgias ressecitivas clássicas, trata-se de um procedimento extracraniano, de menor porte cirúrgico e anestésico. A característica do estímulo elétrico varia de acordo com a programação dos parâmetros aplicados. Estes consistem em corrente (miliampère, mA), pulso (microsegundos, µseg), frequência (hertz, Hz), período ligado (segundos) e período desligado (minutos). Os eventuais efeitos, benéficos ou não, são totalmente reversíveis com o desligamento do aparato¹⁶.

Os efeitos adversos mais comuns após um ano da ENV para o tratamento da depressão resistente são: alteração na voz (69,3%),

dispneia (30,1%), dor (28,4%) e tosse aumentada (26,4%). Alteração na voz e tosse aumentada são os efeitos diretos da estimulação ativa do nervo vago, que podem melhorar imediatamente desativando a estimulação. As taxas relatadas de eventos psiquiátricos adversos graves incluíram suicídio ou tentativa de suicídio (4,6%) e tratamento emergente de hipomania ou mania (2,7%). Algumas metanálises evidenciaram taxa média de 31,8% de resposta em pacientes com depressão refratária que foram submetidos a ENV. Por este motivo, o procedimento ainda é considerado terceira linha e nível 3 de evidência no tratamento de depressão refratária¹⁷.

Comparação entre os métodos de neuromodulação nos pacientes com DRT

Alguns trabalhos foram publicados avaliando a eficácia entre os métodos de ECT e EMTr no tratamento de pacientes com DRT. Neste contexto, uma metanálise de 2016 selecionou 29 ensaios clínicos randomizados, dos quais 23 comparavam a EMTr com placebo e 6 comparavam a EMTr com a ECT, constatando-se que a EMTr foi superior ao placebo nas taxas de resposta (25% x 12%) e remissão (17% x 7%). Por outro lado, neste mesmo estudo, a ECT mostrou-se superior quando comparada à EMTr nas taxas de resposta (66,1% x 37,5%) e remissão (51,7% x 35%). O aumento do benefício nas taxas de remissão e resposta foi de 15% e 29%, respectivamente, favorecendo a ECT¹⁸. Apenas alguns estudos forneceram dados referente ao seguimento dos pacientes. Destes, três não relataram diferença entre EMTr e tratamento simulado após 3 ou 4 meses de acompanhamento, e um relatou que houve recaída em cerca de metade dos pacientes que responderam ao tratamento, apesar de administração de medicamentos antidepressivos após o último tratamento com

EMTr¹⁸.

Na metanálise de Berlim et al., os dados de sete ensaios clínicos randomizados foram reunidos e verificou-se que 52% dos pacientes que receberam ECT alcançaram remissão em comparação aos 33% que receberam EMTr. Ao mesmo tempo, não houve diferença nas taxas de desistência em ambos os grupos de tratamento. Os autores concluíram que a ECT foi mais efetiva que a EMTr no tratamento de depressão resistente¹⁹.

Em outra metanálise a ECT pareceu ser mais eficaz que a EMTr de baixa e alta frequências nas taxas de remissão e resposta do tratamento de depressão resistente. A superioridade da ECT foi mais pronunciada em pacientes com depressão psicótica. No entanto, na mesma análise, a EMTr de alta frequência foi igualmente eficaz à ECT na depressão não psicótica. Ao se observar o nível de evidência disponível atualmente, parece que a ECT continuará mantendo sua importância no tratamento de pacientes gravemente doentes (suicida, psicótico ou catatônico) e a EMTr pode ser uma opção eficaz para o restante dos pacientes²⁰.

Em relação ao tempo de tratamento e resposta clínica, dois estudos de ECT relataram resultados após 6 meses de acompanhamento. O estudo de Eranti et al. mostrou taxa de remissão relativamente mais alta nos 6 meses de acompanhamento da ECT do que a EMTr (27,3% versus 16,7%) e relatou que 50% dos pacientes tiveram recidiva nos primeiros 6 meses. Os estudos de Grunhaus et al e Dannon et al não mostraram diferença entre ECT e EMTr no seguimento de 3 ou 6 meses, mas a taxa de recidiva foi menor no grupo ECT. O número de sessões no grupo tratado com EMTr variou de 10 a 20 sessões, e o número médio de sessões no grupo tratado com ECT variou de 6,2 a 10,25

sessões²¹⁻²⁴.

Ainda para avaliar eficácia entre os diferentes métodos de neuromodulação, foi publicada uma revisão sistemática que comparou a ECT com 3 modalidades distintas de EMTr (estimulação bilateral, córtex pré-frontal direito e córtex pré-frontal esquerdo), que incluiu 25 estudos com um total de 1288 participantes com TDM. Os resultados sugeriram que a ECT foi considerada o tratamento mais eficaz, embora com menor aceitação, menor tolerabilidade e maior risco de abandono terapêutico. Já a EMTr bilateral demonstrou ser a melhor escolha entre os quatro métodos, com melhor balanço positivo entre eficácia e tolerabilidade. Além disso, esse último método demonstrou efeitos terapêuticos sinérgicos através da reversibilidade da hipofunção no córtex pré-frontal esquerdo e hiperfunção no córtex pré-frontal direito¹⁸.

Referente ao uso da EMTr isolada em pacientes com DRT, foi publicado um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo que avaliou a eficácia da EMTr sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo em 301 pacientes com diagnóstico de TDM. Evidenciou-se melhora da sintomatologia depressiva após 4 semanas de tratamento, sendo corroborado por escalas de avaliação como a Hamilton e *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). A estimulação de alta frequência no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo alivia os sintomas depressivos, enquanto a estimulação de baixa frequência no CPFDL direito ajuda a aliviar os sintomas de depressão e ansiedade. Isso foi validado por uma série de casos em que os efeitos da EMT em ambos os lados do córtex pré-frontal foram avaliados em 16 indivíduos saudáveis com idades entre 24 e 75 anos²⁵⁻²⁶.

Pesquisadores compararam e analisaram a existência de alguma diferença na eficácia da EMTr aplicada ao CPFDL esquerdo versus

direito. Em sua análise, Chen et al. reuniram os dados de oito ensaios clínicos randomizados e descobriram que a EMTr de alta e baixa frequências aplicadas sob DLPFC esquerdo e direito, respectivamente, foram igualmente eficazes. No entanto, a incidência de efeitos colaterais, incluindo convulsões, foi menor com a EMTr do lado direito de baixa frequência²⁷.

Gaynes et al. concentraram sua metanálise no papel da EMTr na depressão resistente ao tratamento. Avaliaram 18 estudos que compararam a EMTr com o tratamento controlado por simulação em pacientes que não responderam a dois ou mais antidepressivos. Puderam concluir com uma alta força de evidência de que a EMTr produziu uma diminuição significativa na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HDRS) e a probabilidade de resposta foi mais de três vezes quando comparada aos pacientes em controle falso. Além disso, os pacientes em EMTr tinham cinco vezes mais probabilidades de alcançar remissão²⁸.

Em alguns contextos particulares, como na depressão periparto, também tem sido estudado o emprego das técnicas de neuromodulação, notadamente da EMTr. Uma revisão sistemática recente observou que esta modalidade terapêutica fornece energia padronizada de forma segura e não invasiva, diferentemente do que ocorre com as medicações antidepressivas, que estão associadas a malformações cardíacas no feto, hipertensão pulmonar persistente e maior número de admissões em unidades de terapia intensiva. A remissão clínica foi alcançada em 27,3% das participantes tratadas com EMTr ativa, em comparação com 18,2% das participantes tratadas com simulação²⁹. O tratamento com EMTr não foi associado à diminuição do desenvolvimento cognitivo ou

motor, no entanto, um atraso percebido no desenvolvimento da linguagem foi relatado pelas mães de crianças expostas à EMTr intra-útero em comparação com aquelas em gestações saudáveis. No entanto, é improvável que isso esteja relacionado à EMTr, pois os atrasos relatados foram comparáveis a uma amostra de crianças cujas mães tiveram depressão não tratada durante a gravidez. Por tais motivos, ainda não está claro se a EMTr deve ser considerada na depressão bipolar periparto²⁹.

O papel da ECT no tratamento da depressão grave, depressão psicótica, depressão com auto-agressão ou depressão resistente ao tratamento é bem estabelecido. A ECT continua sendo o tratamento de escolha em todos os pacientes em que há necessidade de resposta precoce devido ao risco de danos a si próprio ou à catatonia. Nenhuma discussão sobre a eficácia da EMTr na depressão deve ser significativa sem discutir sua comparação com a ECT²⁶. Hansen et al. compararam a EMTr de baixa frequência aplicada ao CPFDL direito com a ECT em 60 pacientes, em um estudo randomizado. A taxa de remissão parcial foi maior em 26% no grupo da ECT. No entanto, os pacientes que receberam ECT tiveram mais efeitos colaterais cognitivos em comparação com aqueles que receberam EMTr^{26,30}.

Em relação à Estimulação do nervo vago (ENV), as recentes diretrizes internacionais, como a Associação Americana de Psiquiatria e o CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) sugerem-na como proposta de tratamento para pacientes deprimidos que não responderam a pelo menos 4 terapêuticas bem conduzidas. Essa técnica é considerada nível III de evidência tanto na fase aguda como na fase de manutenção do tratamento. O efeito antidepressivo da ENV é progressivo e cumulativo, ocorrendo apenas entre 6 e 12

meses de tratamento e requerendo pelo menos 2 anos para ser totalmente avaliado³¹.

O estudo mais importante até o momento, tanto em número de participantes quanto em relação à duração de seguimento clínico, foi publicado em 2017. Trata-se de um estudo envolvendo 795 pacientes com um seguimento por 5 anos e que comparou a combinação de ENV à Terapia Medicamentosa habitual (TMH) com a TMH isolada. Os pacientes incluídos tinham mais de 18 anos, apresentavam depressão por mais de 2 anos ou tiveram pelo menos 3 episódios caracterizados por sintomas depressivos, sendo que o episódio depressivo atual não havia tido resposta a pelo menos 4 tratamentos antidepressivos (incluindo farmacoterapia, psicoterapia e ECT). As taxas de resposta e remissão com a ENV foram superiores às taxas da TMH apenas (67,6% e 43,3%, respectivamente, contra 40,9% e 25,6%). Além disso, a duração da remissão foi duas vezes mais importante no tratamento com ENV comparado ao grupo de pacientes que não recebeu ENV (40 meses contra 19 meses)³².

Na metanálise de Berry et al (2013), os resultados indicaram que os pacientes que receberam ENV combinado TMH experimentaram um benefício maior ao longo de 96 semanas de tratamento, medido tanto pela MADRS quanto pelo CGI-I (Clinical Global Impressions-Improvement), do que os pacientes que receberam apenas TMH. Segundo este estudo, as taxas de resposta nos pacientes com ENV+TMH são comparáveis às aquelas obtidas com ECT, que são conhecidas por serem superiores à farmacoterapia no tratamento de pacientes com depressão grave e refratária. Sabe-se que a ECT é uma opção eficaz de tratamento episódico agudo e que a ENV não é uma terapia aguda, mas uma abordagem potencial a longo prazo de tratamento sustentado. A ENV não se destina a

substituir a ECT, e existem relatórios publicados indicando que ambos os tratamentos podem ser usados concomitantemente³³.

Em relação à resposta sustentada da ENV no tratamento da depressão resistente, o estudo de Kumar et al (2019) evidenciou que 62,5% (205/328) dos participantes do grupo ENV + TMH tiveram uma resposta que se manteve durante todo o acompanhamento, em comparação com 39,9% (108/271) dos participantes de TMH apenas. Além disso, o estudo também concluiu que o tempo de recaída no grupo ENV+ TMH é maior que no grupo de TMH apenas (10,1 meses versus 7,3 meses, respectivamente)³⁴.

Alguns trabalhos avaliaram a qualidade de vida dos pacientes com DRT tratados com ENV, como no estudo de Conway et al (2018), que incluiu 599 pacientes, divididos em dois grupos: ENV + TMH (328 pacientes) e TMH apenas (271 pacientes), em um período de 5 anos. Para isso, foram utilizadas escalas como a Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form (Q-LES-Q-SF) e MADRS. A ENV adjuvante à TMH demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida maior que a TMH, já nos primeiros três meses de observação, mantida no período de cinco anos de estudo³⁵.

CONCLUSÃO

O transtorno depressivo é uma das formas mais frequentes de transtornos mentais no mundo, sendo amplamente difundida a incapacidade e queda global do funcionamento individual:

Está associado a elevados níveis de não recuperação funcional e recorrências, sendo crônico em aproximadamente 20% dos casos. O custo e o impacto associados ao transtorno e as baixas taxas de remissão após o tratamento

com um antidepressivo de primeira linha proveem um ímpeto para refinar os objetivos terapêuticos e elaborar algoritmos sequenciais para o tratamento do transtorno depressivo que favoreçam o alcance da remissão sintomática. Diferentes definições para depressão resistente ao tratamento têm sido empregadas, o que consequentemente gera heterogeneidade nos métodos de pesquisa.

Várias técnicas de neuromodulação tem sido adotadas como modalidade alternativa de tratamento para depressão, a exemplo da EMTr que tem adquirido popularidade crescente devido à segurança, efetividade e menor risco de efeitos adversos, apesar de poucos estudos evidenciando seus benefícios a longo prazo. Ainda assim, a ECT continua ocupando seu papel de destaque nos casos que exigem resolução aguda (como catatonia, suicídio) e depressão psicótica. A ENV, inicialmente utilizada no tratamento da epilepsia refratária, evidenciou resultados satisfatórios na remissão dos sintomas depressivos a longo prazo. Nesse sentido, estudos com protocolos mais bem estabelecidos, envolvendo maior número de indivíduos e maior tempo de seguimento clínico são fundamentais para o melhor entendimento do impacto das diferentes técnicas de neuromodulação no contexto do paciente com DRT.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. Depression and Other Common Mental Disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017.
2. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2006;51(2):100-113.
3. Costa L, Magalhães PV. Epidemiologia do transtorno depressivo maior. In: Quevedo J, Silva AG, (Org.). *Depressão: teoria e clínica*. São

Paulo: Artmed; 2013.

4. Souza TR. Depressão ao longo da história. In: Quevedo J, Nardi AG, Silva AG. *Depressão: teoria e clínica*. São Paulo: Artmed; 2013.
5. Castelo MS, Carvalho AF. Depressão resistente ao tratamento. In: Carvalho AF, Nardi AE, Quevedo J, (Org's). *Transtornos psiquiátricos resistentes ao tratamento: diagnóstico e manejo*. São Paulo: Artmed; 2015.
6. Rosa MA, Rosa RO. Bases históricas. In: Rosa MA, Rosa MO. *Fundamentos da eletroconvulsoterapia*. São Paulo: Artmed; 2015.
7. Estevão G. Teorias sobre o mecanismo de ação. In: Rosa MA, Rosa MO. *Fundamentos da eletroconvulsoterapia*. São Paulo: Artmed; 2015.
8. Burgese DF, Bassitt DP. Variation of plasma cortisol levels in patients with depression after treatment with bilateral electroconvulsive therapy. *Trends Psychiatry Psychother*. 2015;37:27-36.
9. Abdo GL. Indicações e eficácia. In: Rosa MA, Rosa MO. *Fundamentos da eletroconvulsoterapia*. São Paulo: Artmed; 2015.
10. Alves M FM, Daker MV. Riscos e contraindicações da eletroconvulsoterapia. In: Rosa MA, Rosa MO. *Fundamentos da eletroconvulsoterapia*. São Paulo: Artmed; 2015.
11. Conforto AB, Marie SK, Cohen LG, Scaff M. Transcranial magnetic stimulation. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(1):146-152.
12. Fregni F, Marcolin MR. O retorno da estimulação cerebral na terapêutica dos transtornos neuropsiquiátricos: o papel da estimulação magnética transcraniana na prática clínica. *Rev Psiquiátr Clin*. 2004; 31(5):221-30.
13. Martins MN. Princípios físicos da estimulação magnética transcraniana. *Rev*

Psiquiátr Clin 2004;31(5):213-215.

14. Machado S, Velasques B, Paes B, Cunha M, Basile L, Budde H, et al. Estimulação magnética transcraniana: aplicações na reabilitação de Acidente Vascular Cerebral. *Rev Neurocienc*. 2011;19(2):339-48.
15. Araújo HA, Iglesias RF, Correia GS, Fernandes DT, Galhardoni R, Teixeira MJ, et al. Transcranial magnetic stimulation and clinical applicability: perspectives in neuropsychiatric therapeutics. *Rev Med*. 2011; 90(1):3-14.
16. Milby AH, Halpern CH, Baltuch GH. Vagus nerve stimulation for epilepsy and depression. *Neurotherapeutics*. 2008; 5(1):75-85.
17. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016; 61(9):561-75.
18. Chen JJ, Zhao LB, Liu YY, Fan SH, Xie P. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis. *Behav Brain Res*. 2017; 320:30-36.
19. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety*. 2013; 30(7):614-23.
20. Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, Rossini PM. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014; 51:181-189.
21. Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S,

- Grunhaus L. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals- preliminary report. *Biol Psychiatry*. 2002; 51(8):687-90.
22. Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry*. 2007;164(1):73-81.
23. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53(4):324-31.
24. Health Quality Ontario. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(5):1-66.
25. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007; 62(11):1208-1216.
26. Rizvi S, Khan AM. Use of Transcranial Magnetic Stimulation for Depression. *Cureus*. 2019;11(5):e4736.
27. Chen J, Zhou C, Wu B, Wang Y, Li Q, Wei Y, et al. Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Res*. 2013; 210(3):1260-64.
28. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):477-89.
29. Cole J, Bright K, Gagnon L, McGirr A. A systematic review of the safety and effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of peripartum depression. *J Psychiatr Res*. 2019;115:142-150.
30. Hansen PE, Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K, Sturlason R, Reiner M, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation inferior to electroconvulsive therapy in treating depression. *J ECT*. 2011; 27(1):26-32.
31. Senova S, Rabu C, Beaumont S, Michel V, Palfi S, Mallet L, Domenech P. Vagus nerve stimulation and depression. *Presse Med*. 2019; 48(12):1507-19.
32. Aaronson ST, Sears P, Ruvuna F, Bunker M, Conway CR, Dougherty DD, et al. A 5-Year observational study of patients with treatment-resistant depression treated with vagus nerve stimulation or treatment as usual: comparison of response, remission, and suicidality. *Am J Psychiatry*. 2017;174(7):640-648.
33. Berry SM, Broglio K, Bunker M, Jayewardene A, Olin B, Rush AJ. A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Med Devices*. 2013; 6:17-35.
34. Kumar A, Bunker MT, Aaronson ST, Conway CR, Rothschild AJ, Mordenti G, Rush AJ. Durability of symptomatic responses obtained with adjunctive vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:457-68.
35. Conway CR, Kumar A, Xiong W, Bunker M, Aaronson ST, Rush AJ. Chronic Vagus nerve stimulation significantly improves quality of life in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(5):18m12178.

Desafio no diagnóstico e seguimento de paciente com acromegalia e hepatopatia

Challenge in diagnosis and follow-up of a patient with acromegalia and hepatopathy

Caroline Ghannage Massai¹, Erika Ribeiro Barbosa¹, Evandro de Souza Portes¹

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

RESUMO

A acromegalia é uma doença causada pela hipersecreção de hormônio do crescimento e somatomedina C por um adenoma hipofisário, na maioria dos casos. O diagnóstico é realizado pelos seus níveis elevados de hormônio do crescimento e somatomedina C, ou pela falta de supressão do hormônio do crescimento no teste de tolerância oral com glicose. Neste relato, apresentam-se dois casos em que as pacientes tinham acromegalia, porém apresentavam hormônio do crescimento elevado e somatomedina C normal provavelmente decorrente de doença hepática. A hepatopatia pode reduzir a produção hepática da somatomedina C, dificultando o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com acromegalia.

Descritores: Acromegalia; Hepatopatia

ABSTRACT

Acromegaly is a disease mostly caused by hypersecretion of growth hormone and somatomedin C by a pituitary adenoma. The diagnosis is done by high levels of growth hormone and somatomedin C, or lack of GH suppression in the oral glucose tolerance test. We present two acromegalic patients with elevated growth hormone and normal somatomedin C, probably due to liver disease. Hepatopathy can reduce IGF-1 levels making the diagnosis and the follow-up of those patients difficult.

Keywords: Acromegaly; Hepatic disease

Correspondência:

Caroline Ghannage Massai
E-mail: carolinamana@gmail.com
Data de submissão: 02/01/2021
Data de aceite: 09/02/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 9º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH) é produzido na adenohipófise pelos somatotrofos sob regulação de dois principais peptídeos hipotalâmicos: o hormônio liberador de GH (GHRH) e a somatostatina. O GHRH estimula a produção de GH enquanto a somatostatina bloqueia a secreção. O GH realiza suas ações através da ligação ao GHR, um receptor de membrana pertencente à classe dos receptores das citocinas¹.

A secreção do GH ocorre em pulsos, principalmente no início das fases III e IV do sono, com meia-vida de aproximadamente 20 minutos. Normalmente, ocorrem 6 a 10 pulsos secretórios nas 24 horas, principalmente à noite, com concentrações entre os pulsos tão baixos quanto 0,04 µg/L. A amplitude dos pulsos e a massa de GH secretada variam com a idade, aumentando durante a puberdade, período em que ocorre a maior secreção desse hormônio e diminui progressivamente na vida adulta até atingir níveis muito baixos nos idosos².

As ações de crescimento exercidas pelo GH são, em grande parte, mediadas pela ação do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) cuja produção ocorre em vários tecidos corporais, dos quais o fígado é o principal. Os IGFs circulam ligados a proteínas carreadoras (IGFBPs) e exerce sua função ligando-se ao receptor IGF do tipo 1².

A acromegalia é uma doença sistêmica decorrente da hipersecreção do hormônio de crescimento e, conseqüentemente, do IGF-1. Em 98% dos casos é causada por adenoma hipofisário secretor de GH. Frente a suspeita de acromegalia, recomenda-se avaliar o nível sérico de IGF-1 e o nível de GH após sobrecarga de glicose. O diagnóstico é confirmado com níveis de GH acima de 1ng/ml com IGF-1 acima do valor de referência para idade e sexo. No caso de valores discordantes ou intermediários

de GH e IGF-1 com dúvida diagnóstica, deve-se realizar o teste de tolerância oral com 75g de glicose e coleta de GH nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos. Quando não há supressão do GH em nenhum dos tempos do teste para valores < 0,4 ng/mg tem-se a confirmação de acromegalia³.

Os valores de IGF-1 são mais estáveis do que os de GH. Não são pulsáteis e são mais confiáveis para avaliação de atividade da doença. Alguns fatores como cirrose ou hepatite ativa, insuficiência renal crônica, uso de estrógenos por via oral podem reduzir os níveis de IGF-1. Gravidez, adolescência e hipertireoidismo podem elevar falsamente o IGF-1⁴.

Depois de confirmado o diagnóstico, o tratamento padrão ouro é a cirurgia com retirada do adenoma hipofisário. Caso o tratamento cirúrgico não seja possível os análogos da somatostatina são a primeira escolha dentre os tratamentos farmacológicos disponíveis³.

RELATO DE CASO

CASO 1

M.A.F.M, 68 anos, sexo feminino, internada na enfermaria de clínica médica por descontrole glicêmico. Diagnóstico de diabetes mellitus desde 2004, em uso de dose plena de insulina desde 2013. Durante a internação foi solicitada interconsulta da endocrinologia para auxílio no manejo glicêmico e foi feita a suspeita de diabetes mellitus (DM) secundária a acromegalia, uma vez que a paciente apresentou fenótipo e quadro clínico característico (aumento de extremidades, diastema e artralgia). Realizada dosagem de GH com resultado de 15,8 ng/ml (VR: < 0,3 ng/ml) e IGF-1 de 83 ng/ml (dentro da normalidade para a faixa etária). A ressonância nuclear magnética (RM) de sela revelou imagem sugestiva de adenoma hipofisário. Foram então pesquisadas

causas de acromegalia com GH elevado e IGF-1 normal. Em exames laboratoriais gerais, a paciente mostrou elevação de transaminases, sendo solicitada ultrassonografia de abdome total que mostrava sinais de hepatopatia crônica, sem sinais de obstrução em via biliar. Após descartado outras causas de cirrose, a principal hipótese etiológica para a doença hepática da paciente foi de cirrose hepática por esteatohepatite não alcoólica (NASH). A doença hepática da paciente poderia explicar o fato da mesma apresentar níveis elevados de GH, com IGF-1 normal. Foi optado pelo tratamento medicamentoso com análogo de somatostatina e houve controle parcial dos níveis de GH.

CASO 2

H.A.S, 61 anos, branca, procedente de Pernambuco, diabética e hipertensa, foi diagnosticada com acromegalia em julho de 2015 por fenótipo característico. Na época, apresentava GH de 3,72 ng/ml e IGF1 de 428,5 ng/ml (VR: 75-212), ressonância magnética de sela com imagem nodular de 1 cm com características de adenoma hipofisário e transaminases normais (AST: 22 U/L ALT: 23 U/L, VR: até 31). Foi submetida à cirurgia transefenoidal em novembro de 2016, sem intercorrências. Exames pós-operatórios mostravam GH: 3,37 ng/ml com níveis de IGF 1 dentro da normalidade (IGF1: 95 ng/ml), elevação de transaminases (TGO: 242 U/L e TGP: 200 U/L), albumina e bilirrubinas normais. Foi solicitada ultrassonografia de abdome que mostrou sinais de hepatopatia crônica com hipertensão portal, dilatação discreta de vias biliares e sorologias para hepatites as quais estavam todas negativas. A paciente foi encaminhada para a gastroenterologia a fim de complementar a investigação. A principal suspeita foi de hipertensão portal secundária a esplenectomia que realizou na infância por esquistossomose.

DISCUSSÃO

No ambulatório de neuroendocrinologia foram identificadas duas pacientes com características clínicas de acromegalia, níveis elevados de GH, mas com IGF-1 dentro da faixa de normalidade, o que foi o desafio no diagnóstico e seguimento das mesmas. As duas apresentavam alterações de transaminases e exame de imagem com sinais de hepatopatia.

O melhor teste laboratorial para o diagnóstico e acompanhamento da acromegalia é o IGF-1 por refletir a secreção de GH com menor interferência do horário do dia, do sono, do exercício e da alimentação¹⁻².

Os critérios de remissão bioquímica nas diretrizes atuais são IGF-1 normal para idade e sexo, dosagem de GH sérico coletado aleatoriamente < 0,1 ng/dl ou supressão após teste de tolerância oral com 75g de glicose⁴⁻⁵.

A maioria das ações promotoras de crescimento do GH é mediada pela ação do IGF1 e o fígado é o principal órgão responsável pela síntese do IGF1 encontrado na circulação sanguínea²⁻³. Visto que nossas pacientes apresentaram indícios de imagem e laboratoriais de hepatopatia crônica, considerou-se a possibilidade de que o IGF1 normal seja secundário à doença hepática.

Não há na literatura recomendação sobre critérios de controle da acromegalia em pacientes com hepatopatia ou portadores de outros fatores que possam falsear os níveis de GH ou IGF-1.

CONCLUSÃO

Existem várias condições associadas a concentrações séricas de IGF-1 mais baixas na acromegalia, incluindo hipotireoidismo, desnutrição, diabetes tipo 1 mal controlado, insuficiência hepática, insuficiência renal e uso

oral de estrogênio. Nestas situações, é possível que o diagnóstico de acromegalia possa ser perdido, e um teste oral de tolerância à glicose

também deve ser realizado se houver suspeita do distúrbio e no seguimento.

REFERÊNCIAS

1. Kousoula K, Farmaki K, Skoglund T, Olsson DS, Johannsson G, Trimpou P, Ragnarsson O. The impact of adjustments to the diagnostic criteria for biochemical remission in surgically treated patients with acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2017; 36: 16–21.
2. Rubeck KZ, Madsen M, Andreassen CM, Fisker S, Frystyk J, Jorgensen JO. Conventional and novel biomarkers of treatment outcome in patients with acromegaly: discordant results after somatostatin analog treatment compared with surgery. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163(5):717–26.
3. Dobri G, Niwattisaiwong S, Bena JF, Gupta M, Kirwan J, Kennedy L, Hamrahian AH. Is GH nadir during OGTT a reliable test for diagnosis of acromegaly in patients with abnormal glucose metabolism? *Endocrine.* 2019; 64(1):139-146.
4. Anthony JR, Alwahab UA, Kanakiya NK, Pontell DM, Veledar E, Oyesiku NM, Ioachimescu AG. Significant Elevation of Growth hormone level impacts surgical outcomes in acromegaly. *Endocr Pract.* 2015; 21(9):1001-9.

Pneumonia em organização criptogênica

Cryptogenic pneumonia in organization

Bianca Fidelix Espindula¹, Maria Raquel Soares¹

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

RESUMO

O presente trabalho tem por objetivo principal apresentar o relato de caso e revisão bibliográfica sobre pneumonia em organização. Trata-se de paciente masculino, 62 anos, com sintomas recorrentes de tosse, febre e dispneia, com provas de fase ativa elevada, hipoxemia e infiltrado pulmonar bilateral difuso sem melhora após uso de antimicrobianos. Após ser submetido à biópsia pulmonar, evidenciou-se padrão histológico de pneumonia em organização. Permaneceu sem diagnóstico etiológico a despeito de ampla investigação clínica. Pneumonia em organização criptogênica (POC) é uma doença pulmonar intersticial idiopática rara e de difícil diagnóstico. Tem quadro clínico inespecífico e muitas vezes similar a pneumonias infecciosas. Caracteriza-se por diagnóstico de exclusão com boa resposta a corticosteróides sistêmicos e remissão completa em até 70% dos casos.

Descritores: Pneumonia em organização criptogênica; Doenças pulmonares intersticiais; Corticosteróides.

ABSTRACT

The main objective of this study is to present a case report and a literature review on organizing pneumonia. It is a clinical case of a 62-year-old male patient with recurrent symptoms of cough, fever and dyspnea, with evidence of elevated active phase proteins, hypoxemia and diffuse bilateral pulmonary infiltrate without improvement after use of antimicrobials. Lung biopsy evidenced the histological pattern of organizing pneumonia. Remaining without an etiological diagnosis in spite of extensive clinical investigation. Cryptogenic organizing pneumonia (COP) is a rare idiopathic interstitial lung disease that is hard to diagnose because of its nonspecific signs and symptoms, often similar to infectious pneumonia. It is an exclusion diagnosis with good response to systemic corticosteroids and complete remission in up to 70% of cases.

Keywords: Cryptogenic organizing pneumonia; Lung diseases interstitial; Adrenal cortex suprarrenal.

Correspondência:

Bianca Fidelix Espindula
E-mail: tbmed16@gmail.com
Data de submissão: 14/01/2019
Data de aceite: 18/02/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 10º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Pneumonia em organização (PO) é uma entidade clínica, classificada como doença pulmonar intersticial idiopática. Histologicamente caracteriza-se pelo preenchimento de bronquíolos distais e alvéolos com *plugs* fibromixoides similares ao tecido de granulação.

A PO pode ser secundária, quando ocorre devido a alguma doença causadora deste tipo de lesão pulmonar, ou primária, quando não apresenta uma causa conhecida, nesse caso, denominada pneumonia em organização criptogênica (POC).

É uma doença de incidência mal definida, sem predileção por sexo e de achados clínicos, laboratoriais e radiológicos inespecíficos. Para o diagnóstico definitivo, a comprovação histológica através de biópsia é necessária.

Apesar de ser uma doença rara, o prognóstico habitualmente é favorável e a corticoterapia permite recuperação completa em dois terços dos casos, daí a importância do diagnóstico correto.

OBJETIVO

Descrever o caso de um paciente atendido no Hospital do Servidor Público Estadual, "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, com diagnóstico histológico de pneumonia em organização e fazer uma revisão bibliográfica a respeito do tema.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 62 anos, branco, natural de Jales, SP e procedente de São Paulo, SP. Pintor automotivo há 40 anos. Durante suas atividades laborais faz uso irregular de equipamento de proteção individual; utiliza máscara respiratória, porém não faz uso de luvas.

Reside em casa de alvenaria bem arejada sem mofo. Nega uso de travesseiro de pena de ganso. Não possui animais de estimação e não

mantém contato com pássaros.

Previamente hígido, não faz uso contínuo de medicações. Nega etilismo, porém informa ser ex-tabagista 30 maços/ano tendo cessado há 16 anos. Nega realização de cirurgias prévias, alergias alimentares ou a medicamentos. Informa não ter realizado viagens recentes.

Não possui antecedentes familiares relevantes.

Foi atendido no Pronto Socorro do Hospital do Servidor Público Estadual, "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, em 01/02/18 com relato de tosse seca constante, sem fatores desencadeantes ou agravantes, associado à febre diária e perda de peso (5 kgs) desde há aproximadamente 2 meses. Realizou tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) (Figura 1), tendo sido diagnosticado com pneumonia de comunidade e prescrito levofloxacina para uso domiciliar.

Retornou ao pronto socorro em 07/02/18, prostrado, hipoativo, com dispneia aos esforços moderados e piora na intensidade da tosse a despeito do uso correto do antibiótico por 6 dias. Ao exame físico da admissão o paciente encontrava-se em regular estado, hipocorado, febril (temperatura axilar de 38,0°C). Ausculta pulmonar com sons respiratórios normais com estertores crepitantes nas bases, FR: 22 SpO₂: 92% em ar ambiente, FC: 92 bpm PA: 100x70 mmHg. Demais órgãos e sistemas sem alterações. Exames laboratoriais de entrada: Hb 11,3; leucócitos 11800; plaquetas 424mil; ureia 44; creatinina 1,0; sódio 137; potássio 4,9; PCR 14,4 e BNP 11; gasometria arterial com pH 7,4 / PaCO₂ 46 mmHg / PaO₂ 57,1 mmHg / BIC 27,9 mmol/L e SpO₂ de 90,2%

Foi admitido na enfermaria de pneumologia em 08/02/18 e iniciado ceftriaxone 2g/dia e prednisona 40mg/dia. Submetido à broncoscopia diagnóstica em 09/02/18, sem evidência de lesões endobrônquicas. Realizado biópsia transbrônquica (BTB) e lavado broncoalveolar (LBA). A análise do LBA mostrou-se negativa para bactérias, micobactérias, fungos e células neoplásicas.

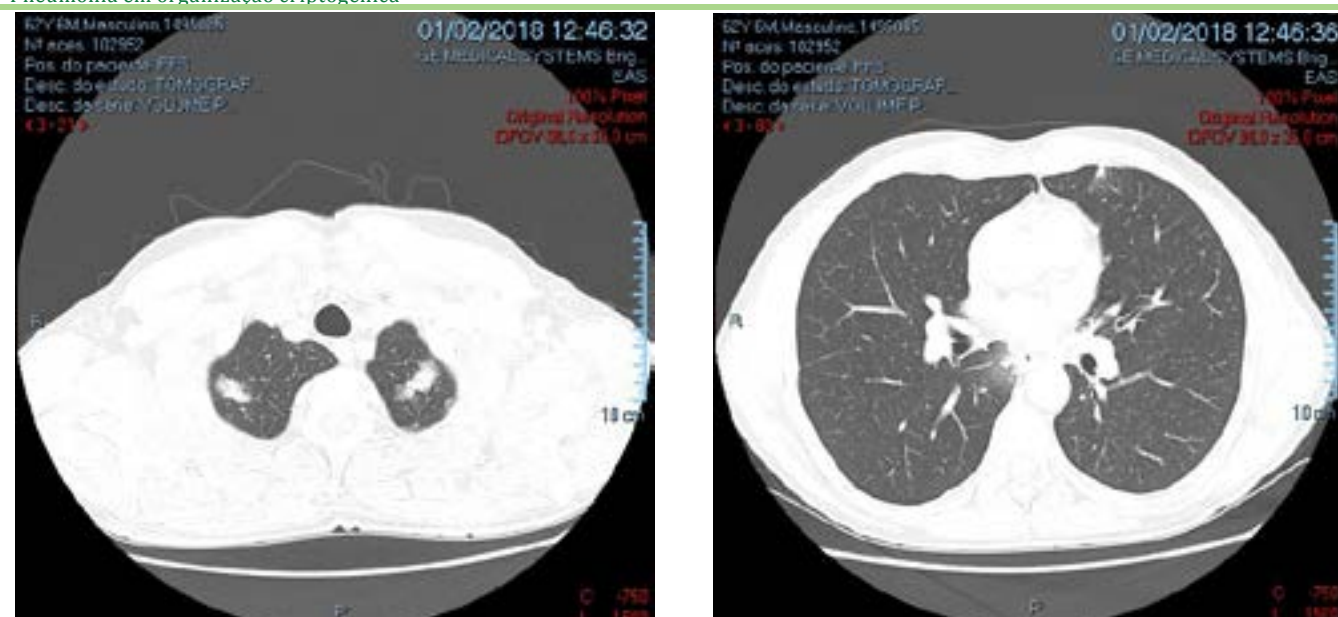


Figura 1: Tomografia computadorizada de tórax de 01/02/2018. **Fonte:** HSPE

Em 15/02/18 após completar sete dias de ceftriaxone, foi suspenso o corticoide e o paciente recebeu alta hospitalar com orientação para retorno no ambulatório em 20 dias para receber o resultado de biópsia transbronquica (BTB), marcadores reumatológicos e hemoculturas.

Em 03/03/18 foi readmitido na enfermaria de pneumologia referindo que 2 dias após a alta reiniciou sintomas de tosse seca associado à febre de 38,8°C com calafrios, falta de ar e escarro hemoptoico. Ao exame físico mantinha ausculta respiratória com estertores crepitantes nas bases pulmonares, sem outras alterações. Foram então vistos os exames solicitados na última internação; perfil reumatológico (08/02/18): anti-Jo1, anti-Scl70, anti-La, anti-Ro, anti-SM, anti-RNP, FAN, FR negativos; e hemocultura (08/02/18): negativa. BTB do dia 09/02/18: “Quatro fragmentos de paredes de vias aéreas, sendo três de parênquima pulmonar com focos de material fibrinoide intra-alveolar, macrófagos xantomatosos e leve espessamento septal alveolar por edema e infiltrado linfomononuclear”.

O paciente foi então submetido à biópsia pulmonar percutânea guiada por tomografia, recebeu alta sem medicações e orientado a

retorno ambulatorial em 20 dias para avaliação do resultado da biópsia.

Em 19/03/18 foi readmitido na enfermaria de pneumologia com os mesmos sintomas (tosse e febre), mas dessa vez havia mialgia, artralgia e cefaleia associada. Sem alterações ao exame físico, exceto estertores crepitantes nas bases pulmonares. Submetido a investigação de foco infeccioso, com tomografia de crânio, coleta de líquor e sorologia para criptococcus, todos com resultado negativo. Realizada TCAR de controle em 21/03/2018 (Figura 2) e verificados resultados de exames pendentes da última internação: dosagem de complemento, imunoglobulinas e eletroforese de proteínas normais; ANCA negativo. Avaliado também resultado de biópsia transtorácica (Figura 3): “Fragmento de parênquima pulmonar com *plugs* de tecido conjuntivo jovem ocluindo espaços aéreos, associado a espessamento septal por infiltrado inflamatório crônico, hiperplasia de pneumócitos tipo 2 e macrófagos xantomatosos intra-alveolares – O conjunto dos achados morfológicos é compatível com pneumonia em organização (PO)”. Em 22/03/18 foi iniciado tratamento com prednisona 40mg/dia e em 28/03/18 recebeu alta em uso desta medicação, e encaminhado para retorno ambulatorial.

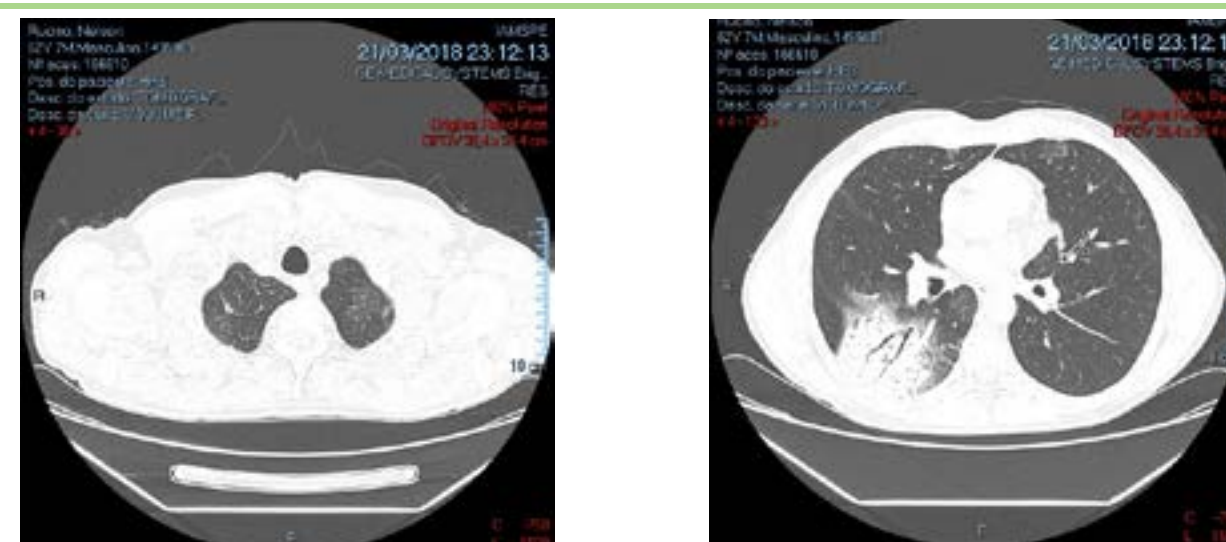


Figura 2: Tomografia computadorizada de tórax de 21/03/2018. **Fonte:** HSPE

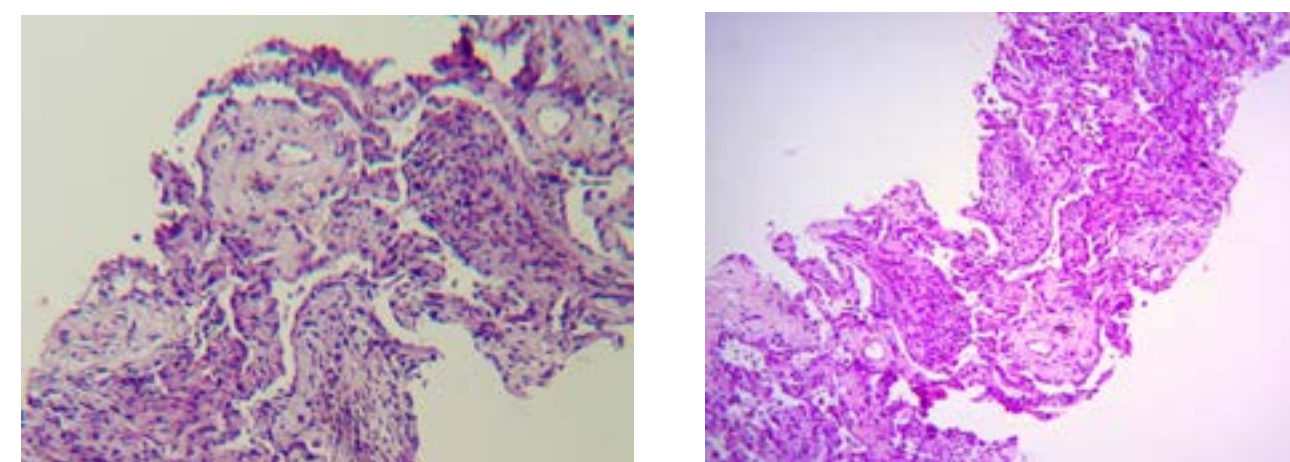


Figura 3: Histologia de biópsia pulmonar transparietal. **Fonte:** HSPE

DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Definição

A pneumonia em organização (PO) é definida histologicamente pela presença de *plugs* de tecido de granulação, constituído por fibroblastos e miofibroblastos associados a tecido conjuntivo frouxo formado por colágeno nas vias aéreas distais. Esse padrão histopatológico pode estar associado a diversas doenças como vasculites, infecções, aspiração, drogas, toxinas, malignidade, entre outras (PO secundária) ou pode ocorrer sem uma etiologia definida, neste caso denominada pneumonia em organização criptogênica (POC). Como os *plugs* de granulação estão presentes no lúmen dos espaços aéreos distais, incluindo os bronquíolos, a POC foi previamente chamada de bronquiolite obliterante com pneumonia

em organização (BOOP), uma nomenclatura que não é mais utilizada, tendo em vista que a PO, e não a bronquiolite, é a principal lesão da POC. Além disso, o padrão espirométrico encontrado na PO é tipicamente restritivo, ao contrário do padrão obstrutivo comumente visto na bronquiolite¹⁻².

Epidemiologia

Apesar da epidemiologia da POC ser pouco conhecida, a incidência anual da PO foi estimada em 1,97 por 100 mil habitantes em um estudo na Islândia, sendo 1,10 por 100 mil habitantes para a POC e 0,87 por 100 mil habitantes para PO secundária; esse mesmo estudo mostrou um aumento na incidência da PO nos últimos 20 anos¹⁻².

A POC não está associada com raça ou sexo, a média de idade de acometimento varia entre a quinta e sexta década de vida. Há algumas informações conflitantes se há ou não relação inversa entre o tabagismo e o desenvolvimento da moléstia².

Histórico

O conceito de PO como um padrão histológico começou a surgir no início do século XX, nos estudos de autópsias de pacientes falecidos por pneumonia pneumocócica não-resolvida na era pré-antibiótica. Foram feitas descrições de “pneumonia em que o processo usual de resolução falhou e houve organização do exsudato inflamatório em tecido fibroso nos alvéolos”, com relatos de que o material intra-alveolar era composto de fibrina, colonizado por fibroblastos substituídos posteriormente por tecido conectivo. A PO foi por muito tempo descrito no contexto da infecção pulmonar, e foi até considerada um testemunho histopatológico de uma infecção ainda não identificada. No decorrer dos anos, foi ganhando maior relevância até a década de 1980, quando se identificou uma entidade clínico-radiológica específica sem causas evidentes³.

Histopatogenia

O achado histológico proeminente é o envolvimento focal do parênquima pulmonar por *plugs* fibromixoides de tecido de granulação (Figura 4), acometendo os alvéolos e ocasionalmente os bronquíolos. Há ainda presença de macrófagos xantomatosos, células inflamatórias mononucleares e inflamação crônica ao redor das vias aéreas distais. Uma característica importante é a extensão do tecido de granulação de um alvéolo para outro através dos poros de Kohn, formando o padrão em borboleta (Figura 4). Ao contrário da pneumonia intersticial usual (PIU) as lesões patológicas da PO são não-fibróticas e não-destrutivas, preservando a arquitetura do parênquima pulmonar^{2,4}.

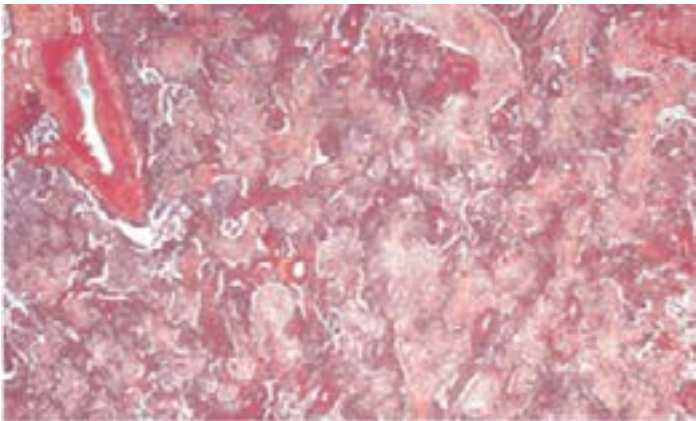


Figura 4: Plugs de tecido de granulação. Fonte: Cottin, 2012¹.

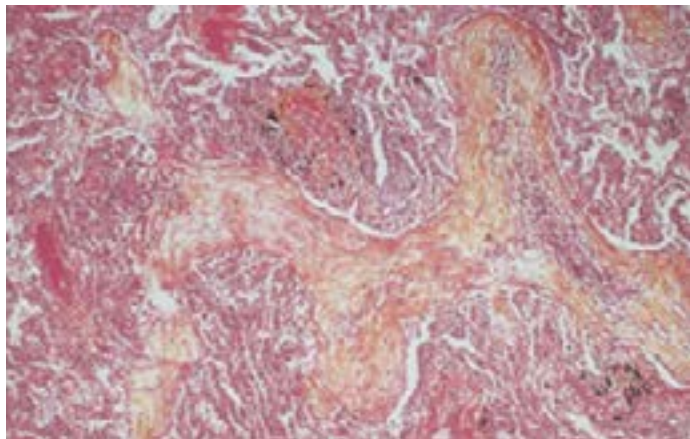


Figura 5: Poros de Kohn – padrão em borboleta. Fonte: Cottin, 2012¹.

A característica mais relevante da lesão intra-alveolar resultante da organização dos exsudatos inflamatórios é a reversibilidade com uso de corticoides, o que representou um modelo de doença inflamatória pulmonar similar ao processo de cicatrização de feridas de pele³.

A patogênese das lesões da POC passa por 4 estágios: Fase 1. Fase de dano: caracterizada pela lesão ao epitélio alveolar, com necrose de pneumócitos e desnudação da lâmina basal. Extravasamento de proteínas do plasma para o lúmen alveolar, que leva ao desbalanço entre as cascatas da coagulação e fibrinolítica, e favorece hipercoagulabilidade e migração de células inflamatórias (linfócitos, neutrófilos, eosinófilos). Fase 2: Fase proliferativa, na qual ocorre a formação dos *plugs* inflamatórios. A fibrina é fragmentada por macrófagos e células inflamatórias e são progressivamente substituídas pelos agregados de fibroblastos e miofibroblastos intercalados com tecido conjuntivo frouxo rico em colágeno I, fibronectina, procolágeno III e proteoglicanas. Fase 3: Fase de maturação, caracterizada por *plugs* fibróticos bem delimitados dentro do espaço alveolar. Células inflamatórias e depósitos de fibrina não são encontrados, que são

substituídos por miofibroblastos organizados em anéis concêntricos alternado com camadas de colágeno. Fase 4: Fase de resolução, na qual o processo se resolve sem sequelas significativas, similar à cicatrização da pele^{1,3}.

Uma característica importante dos *plugs* intra-alveolares na PO é sua capilarização proeminente. A angiogênese mediada por fatores de crescimento pode contribuir para a reversibilidade da PO³.

Etiologia

A maioria dos pacientes (cerca de 60%) com PO têm doença idiopática (POC), porém diversas doenças sistêmicas podem cursar com PO: doenças reumatológicas (mais comumente está associada à dermatopolimiosite e artrite reumatóide), infecções (geralmente representa uma sequela inflamatória após a eliminação do agente com terapia apropriada) (Tabela 1), reações a drogas (Tabela 2); uso ilícito de cocaína; aspiração crônica, neoplasias, associada a doença intersticial pulmonar (pneumonia de hipersensibilidade, pneumonia intersticial usual, pneumonia intersticial não específica, pneumonia eosinofílica), após exposição ambiental/ocupacional (corante de tintura de tapete, inalação de gases tóxicos, parafina, mofo, travesseiro pena de ganso)².

Tabela 1: Causas secundárias de pneumonia em organização

Doenças reumatológicas	Infecções
Lúpus, Artrite reumatoide, Síndrome de Sjögren, Polimiosite-dermatomiosite, Polimialgia reumática, Esclerose sistêmica, Doença de Behçet, Espondilite anquilosante, Doença mista do tecido conjuntivo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> Adenovirus, Citomegalovirus, Influenza e parainfluenza, HIV, Herpes vírus <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Plasmodium vivax</i>

Fonte: Cottin, 2012¹.

Tabela 2: Drogas associadas à pneumonia em organização

Mais comum	Menos comum	Raro
Amiodarona, bleomicina, carbamazepina, interferona, sais de ouro	Doxorubicina, mesalazina, sulfasalazina, nitrofurantoína, sirolimus	Anfotericina B, clorambucil, fenitoína, rituximab, tacrolimus, talidomida, ticlopidina

Fonte: Cottin, 2012¹.

Quadro clínico

As manifestações clínicas iniciais são inespecíficas, com aparecimento progressivo de febre baixa, tosse, astenia, anorexia, perda de peso e dispnéia leve e progressiva. Ocasionalmente a dispnéia pode ser grave, especialmente nas formas rapidamente progressivas da doença. Quando associada à artralgia ou mialgia, deve ser considerada a hipótese de doença do tecido conectivo, pois PO pode ser a primeira manifestação de doenças reumatológicas. Ao exame físico, evidenciam-se na ausculta respiratória estertores focais e esparsos nas áreas afetadas. Não há baqueteamento digital¹.

Na maioria dos casos a doença progride no decorrer de 3 meses. O diagnóstico é atrasado por cerca de 6 a 12 semanas, pois é comum a confusão com pneumonia infecciosa, sendo ineficaz o uso de antibióticos. A doença pode manifestar-se de forma agressiva, com progressão rápida para insuficiência respiratória, causando síndrome da angústia respiratória (SDRA). Essa forma é, em geral, responsiva à corticoterapia².

Exames complementares

Achados laboratoriais são inespecíficos; leucocitose e neutrofilia em 50% dos pacientes, assim como aumento de PCR e VHS em 80% dos casos².

A espirometria mostra um padrão restritivo leve a moderado – ocasionalmente pode ser normal, em contraste à bronquiólite obliterante, que mostra padrão obstrutivo. Hipoxemia arterial é comum, porém leve¹⁻².

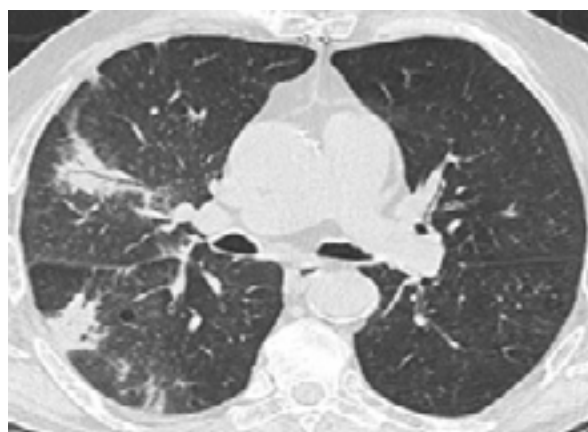


Figura 6: COP típica. **Fonte:** Baque-Juston, 2014⁵.

O lavado broncoalveolar (LBA) mostra um padrão misto, com aumento de linfócitos (20-40%), neutrófilos (10%) e eosinófilos (5%). Não estabelece o diagnóstico de PO. É sua principal função excluir outros diagnósticos. Culturas do lavado broncoalveolar (LBA) podem mostrar infecção ativa, e a análise citológica ou imunológica podem mostrar a presença de linfoma de baixo grau ou carcinoma¹.

Diagnóstico por imagem

A tomografia de tórax é normal em menos de 10% dos casos. Os padrões encontrados podem ser divididos em três: múltiplas opacidades alveolares (POC típica), opacidade focal (POC focal) ou opacidades infiltrativas (POC infiltrativo)¹.

O padrão mais comum (70% dos casos) consiste em múltiplas opacidades alveolares (POC típica) com densidade variando entre vidro fosco e consolidações com broncogramas aéreos (Figura 6). São usualmente bilaterais, assimétricas, com distribuição subpleural e migratórias. O segundo padrão (POC focal) é o nódulo pulmonar solitário (Figura 7), sendo que nesse caso o diagnóstico é mais comumente realizado após ressecção cirúrgica de lesão sugestiva de carcinoma. O terceiro padrão (POC infiltrativa) se apresenta como uma mistura de opacidades intersticiais e alveolares (Figura 8), que podem se apresentar com margens mal definidas; faveolamento não está presente. Além dos padrões clássicos, existem outras apresentações, tais como o sinal do halo invertido ou do atol (Figura 9) – constituído por uma consolidação circular ao redor de uma área de opacidade em vidro fosco^{1-2,5}.

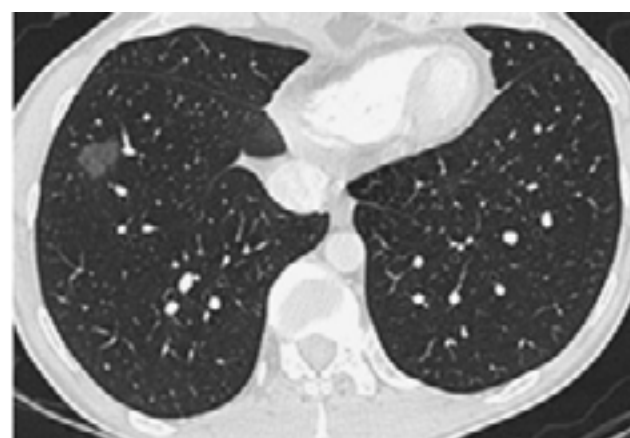


Figura 7: COP focal. **Fonte:** Baque-Juston, 2014⁵.

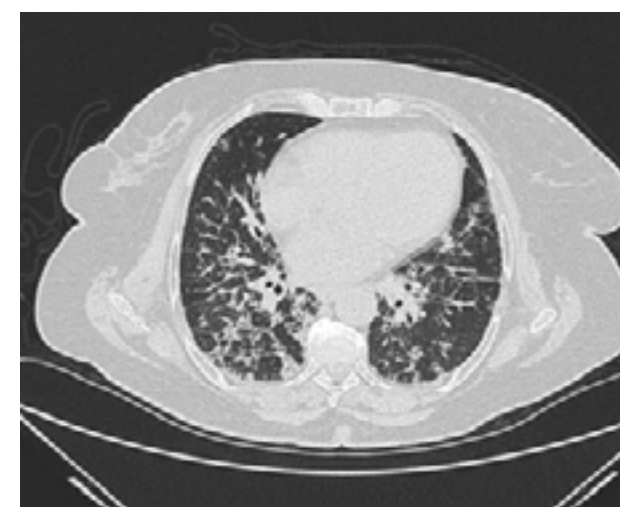


Figura 8: COP infiltrativa. **Fonte:** Cottin, 2012¹.

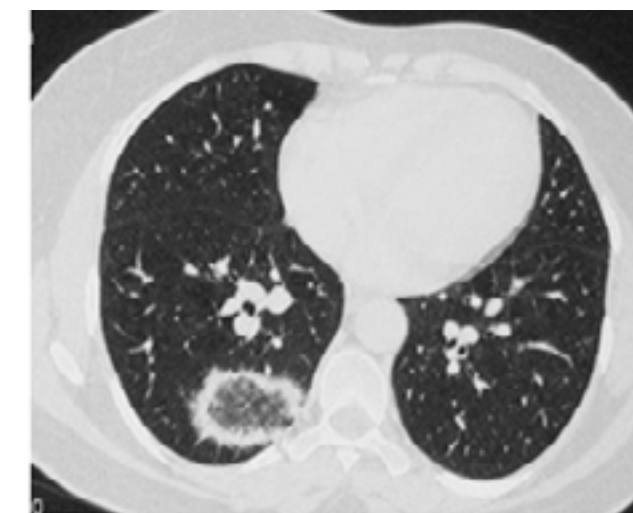


Figura 9: Sinal do halo invertido ou do atol. **Fonte:** Baque-Juston, 2014⁵.

Diagnóstico

O diagnóstico da POC é baseado em apresentação clínico-radiológica sugestiva de PO associada a biópsia com padrão histológico de PO e exclusão de outras causas¹.

A biópsia cirúrgica por videotoracoscopia é o método de escolha para obter tecido pulmonar de tamanho suficiente para avaliar a arquitetura pulmonar e a distribuição das lesões. É o método mais apropriado para simultaneamente diagnosticar a PO e excluir outros processos. O ideal é realizar a biópsia em diversos lobos pulmonares e antes do início do uso de corticoides^{1,4}.

A biópsia transbronquial (BTB) pode ser útil em pacientes com suspeita de PO; os *plugs* de tecido de granulação podem ser observados nos espécimes limitados e são característicos o suficiente para fazer um diagnóstico provisório de PO, na maioria dos casos. Porém, a sensibilidade e a especificidade da BTB não foram adequadamente avaliadas, e o tamanho reduzido da amostra não permite a exclusão de outros processos histopatológicos. O diagnóstico pode ser feito baseado em uma BTB e características clínico-radiológicas, mas deve ser interpretado com cautela^{1,3}.

A avaliação de paciente com PO deve incluir uma história clínica detalhada e busca por infecções, drogas, comorbidades, exposição

à radioterapia, bronco aspiração; já que as características clínicas, laboratoriais e de imagem de POC e PO secundária são iguais. É importante estabelecer se há uma causa secundária para ser adequadamente tratada¹.

Tratamento

A remissão espontânea da PO é rara. Corticosteróides representam terapia padrão para POC e o início da terapia promove melhora clínica com redução dos sintomas em dias, assim como a regressão da imagem pulmonar, sem sequelas, dentro de um mês. A dose e a duração do tratamento não são bem estabelecidas. No passado, a dose inicial era de 0,75 a 1,5mg/kg/d de prednisona. Porém, devido a evidências de resposta clínica expressiva, atualmente evitam-se doses altas e por períodos prolongados para assim evitar iatrogenias. A recomendação atual é iniciar prednisona 0,75mg/kg/d por 4 semanas e reduzir a dose progressivamente, perfazendo um total de 24 semanas de tratamento, ou até menos. Alguns centros recomendam 12 semanas. Metilprednisolona intravenosa em altas doses (500 a 1000mg por 3-5 dias) é usada como terapia inicial em pacientes com POC rapidamente progressiva. POC focal não precisa de tratamento após a ressecção cirúrgica da lesão (realizada por suspeita de neoplasia de pulmão)¹⁻².

A maioria dos casos de POC tem boa evolução com o uso de corticoides, porém uma minoria de pacientes apresenta com doença persistente, especialmente os que apresentam a variante fibrosante/progressiva da POC. Nesses casos, o uso de ciclofosfamida ou azatioprina pode ser considerado como adjuvante à terapia com prednisona¹.

Recaídas ocorrem em 13 a 58% dos pacientes com POC após a retirada ou redução da dose de corticóides, e cerca de 20% destes apresentam mais de um episódio de recaída. A melhora da doença após o retorno da medicação é observado na maioria dos casos, e doses de prednisona de 20mg/dia costumam ser suficientes. Qualquer recaída deve instigar uma nova busca por causas secundárias de PO, devendo ser realizada nova avaliação clínico-radiológica-patológica¹.

Devido as suas propriedades anti-inflamatórias, macrolídeos foram sugeridos como uma alternativa para pacientes que são intolerantes a corticoides ou tem recaídas frequentes. O efeito da terapia com macrolídeos foi estudado em menos de 50 pacientes. A taxa de resposta e eficácia não foi adequadamente avaliada por estudos científicos e não há evidências suficientes que sustentem seu uso¹.

Prognóstico

A mortalidade da PO varia entre 5 a 27%, e aparentemente é maior na PO secundária do que na POC. Cerca de 80% dos pacientes têm recuperação completa dentro de poucas semanas a 3 meses com o uso de corticoides².

CONCLUSÃO

Apresenta-se um caso clássico de POC, em paciente na faixa etária mais afetada, com quadro clínico e radiológicos compatíveis que não apresentou melhora com uso de antimicrobianos devido ao diagnóstico inicial de pneumonia infecciosa. Após confirmação histopatológica, teve boa evolução com uso de corticóides.

Apesar de rara, a PO é um diagnóstico importante a ser considerado. Sua apresentação inicial imita a pneumonia infecciosa o que pode levar ao uso indiscriminado de antimicrobianos e com isso atrasar o diagnóstico. Além disso, pode ser secundária a diversas doenças que devem ser investigadas e adequadamente tratadas. É uma doença com tratamento altamente eficaz, cujo sucesso pode melhorar a qualidade de vida e prognóstico dos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS

1. Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012; 33: 462–75.
2. Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos V, Judson MA. Organizing pneumonia. *Am J Med Sci*. 2008; 335(1):34–39.
3. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J*. 2006; 28:422–46.
4. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001; 161(2):158–64.
5. Baque-Juston M, Pellegrin A, Leroy S, Marquette CH, Padovani B. Organizing pneumonia: what is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn Interv Imaging*. 2014; 95(9):771–77.

Osteíte fibrosa cística no hiperparatireoidismo primário

Osteitis fibrosa cystica in primary primary hyperparathyroidism

Amyr Chicharo Chacar¹, Debora Pimentel Canoilas¹, Vitoria de Paula Bettin¹

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

RESUMO

O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia. Sua fisiopatologia é complexa e envolve diversos mecanismos, dentre estes, a secreção excessiva e desregulada de paratormônio (PTH) por uma ou mais glândulas paratireoides. Atualmente, a doença se manifesta através de dois espectros distintos. A apresentação clínica mais comum é a forma assintomática. O segundo, apesar de menos frequente, manifesta-se através de sinais e sintomas em diversos sistemas. Neste relato de caso com revisão de literatura, o paciente apresenta osteíte fibrosa cística, manifestação rara, porém exuberante desta afecção, ponto chave para a investigação diagnóstica do caso. Esse cenário difere do habitual, onde o diagnóstico é feito através de níveis elevados de PTH ou inapropriadamente normais concomitantes à hipercalcemia assintomática. Concordante com a literatura atual, o paciente apresentava critérios que o tornavam elegível à abordagem cirúrgica, sendo realizada a paratireoidectomia com desfecho satisfatório.

Descritores: Osteíte fibrosa cística; Hiperparatireoidismo; Hiperparatireoidismo primário; Tumor marrom; Hipercalcemia

ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism is the most common cause of hypercalcemia. The pathophysiology is complex and evolves many mechanisms including excessive and unregulated parathyroid hormone (PTH) secretion by one or more parathyroid glands. Currently, the disease can be classified in two different spectrums. The most common is the asymptomatic presentation. The later, although less frequent, is the manifestation in multiple systems. In this case report, the patient presents osteitis fibrosa cystica, rare but exuberant manifestation, key point to the diagnosis investigation. This scenario is not the usual presentation, in wich patients with primary hyperparathyroidism typically present with mild to moderate asymptomatic hypercalcemia and nonsupressed or high PTH levels. Consistent with current literature, the patient was eligible to surgical treatment and parathyroidectomy was performed with satisfactory outcome.

Keywords: Osteitis fibrosa cystica; Hyperparathyroidism; Primary hyperparathyroidism; Brown tumor; Hypercalcemia

Correspondência:

Amyr Chicharo Chacar
E-mail: amyrchacar@gmail.com
Data de submissão: 27/02/2020
Data de aceite: 12/04/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Clínica Médica 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.

INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo primário é a principal causa de hipercalcemia em ambiente extra-hospitalar. Em países desenvolvidos, após a inclusão da avaliação da calcemia em exames de rotina, a incidência da doença aumentou exponencialmente, principalmente as formas assintomáticas. Entretanto, em países em desenvolvimento, é possível encontrar pacientes com formas clínicas raras como a osteíte fibrose cística. O amplo espectro de manifestações clínicas e radiológicas desta forma de apresentação da afecção motivaram a realização deste relato de caso¹⁻².

RELATO DE CASO

Paciente R.C.J.C, masculino, 67 anos, natural e procedente de Votuporanga, interior de São Paulo, deu entrada no serviço de emergência do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, com quadro de dor em membro superior esquerdo, que limitava a movimentação, há 4 meses. Associado ao quadro, passou a apresentar descontrole pressórico. Queixava-se também de adinamia, irritabilidade, inapetência, perda ponderal de 18 quilos durante o período e episódios esporádicos de dor lombar de forte intensidade.

Interrogado sobre história de doenças prévias, referiu ser hipotireoideo em uso de levotiroxina 100mcg/dia. Na admissão, o exame físico demonstrou paciente hipocorado (+/4+) e hipertenso (PA:150x80mmHg) e na avaliação



Figura 1: Reabsorção periosteal de falange distal

osteoarticular, notou-se tumor palpável, endurecido em região diafisária do úmero esquerdo e em arco costal a direita.

Durante o atendimento, foi realizado radiografia de membro superior a qual demonstrou lesão lítica e expansiva em úmero esquerdo. Foi internado para investigação, com suspeita inicial de neoplasia primária óssea. Durante a internação, para elucidação do quadro, dentre os exames laboratoriais solicitados, destacaram-se: cálcio ionizado de 1,71 mg/dl [valor de referência (VR): 1,17-1,43], cálcio total 10,6 mg/dl (VR:8,8-10,6), fósforo 1,9 mg/dl (VR:2,5-4,5), magnésio 1,6 (VR:1,8-2,6), creatinina 1,7, ureia 33 mg/dl, 25OH-vitamina D (calcidiol) 6,9 mg/ml (VR:30-40), paratormônio 573 pg/ml (VR:12-65) e fosfatase alcalina 239 (VR:30-120).

A partir desses resultados, aventou-se a suspeita de hiperparatireoidismo primário e direcionou-se a investigação para essa doença. Realizada radiografia de mãos, revelou reabsorção periosteal de falange distal (**Figura 1**) e radiografia de crânio com imagem em "sal e pimenta" (**Figura 2**). A tomografia de abdome evidenciou nefrolitíase e a ultrassonografia de tireoide mostrou imagem nodular. A cintilografia de paratireoides apresentou imagem captante à direita, sugestiva de adenoma. Na biópsia da lesão em úmero o exame anatomopatológico foi compatível com neoplasia de células gigantes, características consistentes com tumor marrom de hiperparatireoidismo (**Figura 3**), confirmando a hipótese diagnóstica.



Figura 2: Crânio em sal e pimenta



Figura 3: Tumor marrom

Durante a internação, houve manejo satisfatório da hipercalcemia com hidratação venosa. Foi submetido ao tratamento de inibidor seletivo de recaptção de serotonina para o distúrbio do humor, com resposta parcial. O paciente foi avaliado pela equipe da cirurgia de cabeça e pescoço, foi realizada paratireoidectomia, istmectomia e lobectomia tireoideana à direita. Recebeu alta com seguimento ambulatorial e prescrição de colecalciferol e suplementação de cálcio.

Atualmente, mantém-se em seguimento com níveis de cálcio e paratormônio dentro dos padrões de normalidade, além de referir melhora do humor, mesmo com abandono por conta própria do uso de antidepressivo.

REVISÃO DE LITERATURA

O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia no ambiente ambulatorial. Segundo a literatura norte americana, a prevalência de casos na população geral é de 1:1000 pessoas. É mais frequente no sexo feminino, principalmente após a menopausa. Sabe-se também que o número de casos aumenta com a idade, com pico de incidência na sétima década de vida. O fator genético e a irradiação cervical na infância são os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento da doença^{1,3}.

Sua fisiopatologia é complexa e envolve diversos mecanismos, dentre os quais, a secreção excessiva e desregulada de paratormônio (PTH) por uma ou mais glândulas paratireoides⁴.

Dentre as etiologias de hiperparatireoidismo primário, três se destacam: em primeiro lugar adenoma de paratireóide, que na forma solitária, é responsável por cerca de 85% dos casos e quando múltiplos, 2 a 4%. Em segundo, hiperplasia das quatro glândulas, correspondentes a 15% e não menos importante, porém infrequente; carcinoma em 0,5%³.

A maioria dos casos são esporádicos. No entanto podem ser parte de uma síndrome hereditária como a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 e tipo 2. Nos casos familiares, o mais frequente é o acometimento de múltiplas glândulas⁴.

No adenoma de paratireoide, o mecanismo comumente envolvido é a presença de mutações que provocam um aumento no *setpoint* do cálcio, desviando o balanço deste eletrólito e do paratormônio para níveis elevados de ambos. A calcemia não sobe indefinidamente pois o PTH se eleva até atingir os novos níveis estabelecidos⁴.

Atualmente, a doença se manifesta através de dois espectros distintos. Em países desenvolvidos, estabeleceu-se desde a década de 70 a dosagem de cálcio sérico nos exames laboratoriais de rotina. Isso contribuiu para o aumento exponencial no número de diagnósticos precoces da doença. Deste modo, predomina a forma assintomática ou com sintomas inespecíficos como astenia e adinamia. Em países em desenvolvimento, nos quais esta prática não é amplamente empregada, a variante sintomática ainda é dominante. Em alguns casos, suspeita-se do diagnóstico em vigência das complicações relacionadas ao hiperparatireoidismo primário, como fraturas e nefrolitíase¹⁻².

Os sinais e sintomas da forma clássica da doença, apesar de cada vez menos frequentes,

compreendem manifestações em diversos sistemas. Sintomas neuropsiquiátricos podem ocorrer em até 23 % dos pacientes, dos quais a maioria apresenta depressão e ansiedade. Outros achados encontrados são fadiga, perda de memória, dificuldade de concentração, irritabilidade, somatização e distúrbios do humor e do sono²⁻³.

A literatura refere taxas variadas de anormalidades cardiovasculares que incluem hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção cardíaca, doença coronariana, distúrbios da condução e calcificação valvar e miocárdica².

As manifestações osteomusculares estão associadas ao aumento do remodelamento ósseo, redução da densidade mineral óssea e risco aumentado de fraturas¹. Merece destaque a osteíte fibrosa cística. Esta manifestação, apesar de estar presente em menos de 5% dos casos de hiperparatireoidismo primário, é a apresentação mais exuberante desta afecção. Dor óssea e achados radiológicos típicos como crânio em “sal e pimenta”, reabsorção óssea subperiosteal nas falanges proximais e cistos ósseos compõe esta entidade^{3,5}.

Outro achado encontrado na osteíte fibrosa cística, quando avançada, é o tumor marrom. Histologicamente caracteriza-se como uma coleção de osteoclastos entremeados em tecido fibroso pouco calcificado, que pode provocar deformidades ósseas associadas ou não a fraturas⁵.

Frente aos achados clínicos anteriormente descritos ou após a detecção de hipercalcemia em exames de rotina, a dosagem sérica de PTH deve ser solicitada. Nível elevado de PTH ou inapropriadamente normal concomitante à hipercalcemia pode sugerir o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário. Esses achados também podem estar presentes no uso de tiazícos, lítio, hiperparatireoidismo terciário e hipercalcemia hipocalciúrica familiar. A fim de afastar tais diagnósticos diferenciais outros testes laboratoriais como avaliação de calciúria

de 24 horas, função renal, 25/OH vitamina D, fósforo e fosfatase são necessários¹⁻².

Dentre os exames de imagem, a ultrassonografia renal está recomendada para rastreamento de complicações como nefrolitíase e nefrocalcinose. A densitometria óssea de coluna, quadril e terço distal do antebraço deve ser realizada em todos os pacientes, com o objetivo de detectar precocemente desmineralização óssea. A radiografia não está recomendada de rotina, exceto nos casos severos com suspeita de acometimento esquelético. Exames de imagem da região cervical, como ultrassonografia e a cintilografia com sestamibi, não são indicados para o diagnóstico, porém, são úteis na localização da doença e no planejamento da paratireoidectomia. Quando indicada, a cintilografia tem a vantagem de auxiliar na identificação de glândulas paratireoides ectópicas (**Figura 4**)^{1,3-4}.

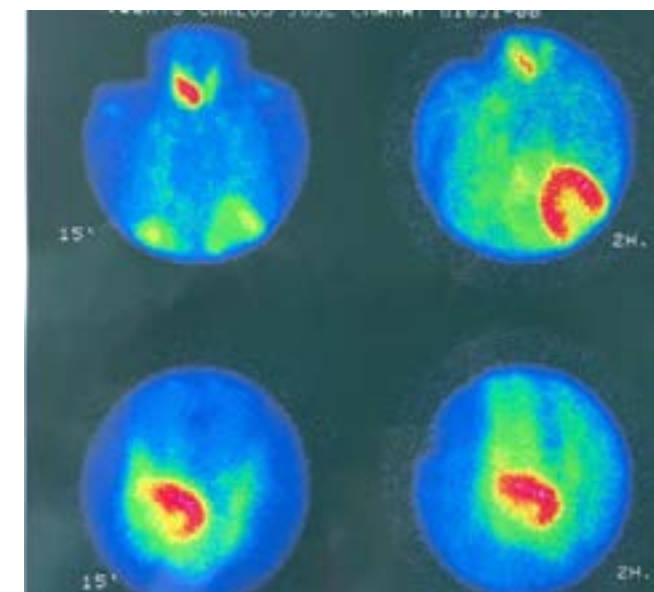


Figura 4: Adenoma de paratireóide captante na cintilografia.

A cirurgia está recomendada em todos os pacientes sintomáticos e é o único tratamento definitivo. Aqueles pacientes com dosagem de cálcio maior que 12 mg/dl necessitam de manejo pré e intraoperatório a fim de reduzir o risco de complicações diretamente relacionadas à hipercalcemia severa, dentre elas, hipovolemia, distúrbios ácido-base e arritmias. A infusão

de solução seguida de diurético de alça e bisfosfonados intravenosos ou calcimiméticos são medidas úteis neste cenário¹⁻².

A paratireoidectomia também está indicada nos pacientes assintomáticos que apresentem um ou mais dos seguintes critérios: cálcio sérico maior que 1 mg/dl acima do limite superior da normalidade, clearance de creatinina menor que 60 ml/min, T score menor que -2,5 ou história de fratura por fragilidade e idade menor que 50 anos. Os casos que não se enquadrarem nos critérios, a decisão cirúrgica deve ser compartilhada entre o médico responsável, paciente e cirurgia³⁻⁴.

Em mãos experientes, a paratireoidectomia associa-se a uma elevada taxa de cura e poucas complicações¹. Dentre elas, hipocalcemia pós operatória, sangramento e lesão do nervo laríngeo recorrente são as mais encontradas. A dosagem de PTH intraoperatório pode ser útil para controle da efetividade do procedimento. Uma queda maior que 50% do PTH após 10 minutos da ressecção do adenoma, comparado ao maior valor antes da excisão, sugere que todos os tecidos paratireoidianos hiperfuncionantes foram removidos. A recorrência é rara, no entanto, o risco é maior nos casos familiares¹⁻².

A cirurgia além de normalizar os parâmetros bioquímicos, reduz o risco de nefrolitíase, aumenta a densidade mineral óssea e diminui o risco de fratura. Além disso, vários estudos demonstraram a regressão das anormalidades esqueléticas, cardiovasculares e psíquicas⁴.

Pacientes não elegíveis ao procedimento cirúrgico ou que apresentem contraindicações,

CONCLUSÃO

Este trabalho relata um caso de hiperparatireoidismo primário com uma manifestação clínica exuberante. Osteíte fibrose cística, associada a tumor marrom, complicação presente em menos de 5% dos casos. Nefrolitíase, alteração do humor e hipertensão arterial sistêmica também faziam parte do cenário. Aliado ao quadro foram observadas

serão submetidos ao tratamento clínico. O manejo conservador não é suficiente para o tratamento definitivo do hiperparatireoidismo primário, entretanto, objetiva reduzir os níveis séricos de cálcio e aumentar sua concentração nos ossos¹.

Os calcimiméticos podem ser indicados nos pacientes que apresentem hipercalcemia sem alterações na densitometria óssea¹. Essa medicação atua ativando os receptores sensíveis do cálcio, suprimindo a secreção de PTH. A terapia antirreabsortiva é uma opção que auxilia no aumento da densidade mineral óssea. No entanto, não é capaz de corrigir a hipercalcemia. Diuréticos tiazídicos podem ser considerados nos pacientes com hipercalcúria e risco de nefrolitíase, desde que a calcemia seja monitorizada^{2,4}.

É importante ressaltar que a deficiência de vitamina D e a baixa ingestão de cálcio na dieta são fatores agravantes do hiperparatireoidismo. Dessa forma, recomenda-se a ingesta diária de 1000 a 1200 mg de cálcio e manutenção dos níveis séricos de calcidiol em uma faixa entre 20 a 30 ng/ml².

Durante o seguimento, a densitometria óssea deve ser realizada com intervalo de até dois anos e a dosagem de cálcio e creatinina devem ser anuais. Na maioria dos pacientes assintomáticos, os parâmetros bioquímicos permanecem estáveis por longo período de tempo. Nos casos que apresentarem progressão da doença a despeito da terapia clínica, a cirurgia também está indicada^{2,4}.

alterações laboratoriais, compatíveis com a doença que corroboraram para a suspeição clínica e finalmente condução diagnóstica e terapêutica.

Identificado adenoma de paratireoide foi indicada a ressecção cirúrgica que confirmou a hipótese através da análise histopatológica. Compatível com os dados revisados, o paciente

evoluiu com melhora clínica e encontra-se em seguimento ambulatorial, recebendo atualmente suplementação de cálcio e colecalciferol.

Diante do exposto, ressalta-se a importância da solicitação de cálcio em exames

REFERÊNCIAS

1. Marcocci C, Cetani F. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2011; 365:2389-97.
2. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2018; 379:1050-59.
3. Silvenberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1996; 81(6):2036-40.
4. Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, Lazaretti-Castro M, et al. Diagnosis and management of primary

laboratoriais de rotina para diagnóstico precoce e, ainda, a difusão do conhecimento acerca da clínica e tratamento do hiperparatireoidismo primário a fim de evitar as complicações e manifestações tardias da doença.

hyperparathyroidism – a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013; 57(6):406-24.

5. Murphey MD, Sartoris DJ, Quale JL, Pathria MN, Martin NL. Musculoskeletal manifestations of chronic renal insufficiency. *Radiographics*. 1993; 13(2):357-79.

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/>.

Por razões de ordem técnica deixamos de publicar nesta edição a "Opinião do Especialista" e "Aprendendo com a Imagem"