

MANUAL DE CLÍNICA MÉDICA

MANUAL DO RESIDENTE DA ASSOCIAÇÃO DOS
MÉDICOS RESIDENTES DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

Organizadores da Série

DAVI JING JUE LIU
LUIZ FERNANDO DOS REIS FALCÃO

Coordenadores

ANTONIO CARLOS LOPES
FERNANDO SABIA TALLO
GUILHERME DI CAMILLO ORFALI
IGOR GOUVEIA PIETROBOM
PAULA M. PEÇANHA PIETROBOM



GUANABARA
KOOGAN

SP
HOSPITAL SÃO PAULO



MANUAL DE CLÍNICA MÉDICA

MANUAL DO RESIDENTE DA ASSOCIAÇÃO DOS
MÉDICOS RESIDENTES DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

Organizadores da Série

DAVI JING JUE LIU
LUIZ FERNANDO DOS REIS FALCÃO

Coordenadores

ANTONIO CARLOS LOPES
FERNANDO SABIA TALLO
GUILHERME DI CAMILLO ORFALI
IGOR GOUVEIA PIETROBOM
PAULA M. PEÇANHA PIETROBOM



GUANABARA
KOOGAN



MANUAL DE CLÍNICA MÉDICA

MANUAL DO RESIDENTE DA ASSOCIAÇÃO DOS
MÉDICOS RESIDENTES DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

Coordenadores

Antonio Carlos Lopes

Doutor em Ciências Médicas pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Livre-docente pela EPM-Unifesp. Professor Titular das disciplinas de Clínica Médica e Medicina de Urgência do Departamento de Medicina da EPM-Unifesp.

Fernando Sabia Tallo

Médico. Mestre e Doutor em Ciências Médicas pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Professor Titular da disciplina de Urgências e Emergências da Escola Paulista de Ciências Médicas (EPCM).

Guilherme di Camillo Orfali

Médico. Especialista em Clínica Médica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Residência na disciplina de Anestesiologia, Dor e Medicina Intensiva da EPM-Unifesp. Chefe de Plantão do Pronto-Socorro da Clínica Médica do Hospital São Paulo.

Igor Gouveia Pietrobom

Médico. Especialista em Clínica Médica e em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Preceptor da Residência de Clínica Médica e Nefrologia da EPM-Unifesp.

Paula M. Peçanha Pietrobom

Médica. Especialista em Infectologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Preceptora da Residência de Infectologia da EPM-Unifesp.



- Os autores deste livro e a EDITORA GUANABARA KOOGAN empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, e todos os dados foram atualizados pelos autores até a data da entrega dos originais à editora. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora.
- Direitos exclusivos para a língua portuguesa
© 2020 by EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
Selo integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040
Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | (21) 3543-0896
grupogen.com.br | faleconosco@grupogen.com.br
- Capa: Editorial Saúde
Produção digital: Geethik
- Ficha catalográfica

M251

Manual de clínica médica : manual do residente da Associação dos Médicos Residentes da Escola Paulista de Medicina / coordenadores Antônio Carlos Lopes ... [et al.]. - 1. ed.
- Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2020.

760 p. : il. ; 21 cm.

Inclui índice

ISBN 9788527736138

1. Clínica médica. I. Lopes, Antônio Carlos.

19-58545

CDD: 616.075

CDU: 616-07

Vanessa Mafra Xavier Salgado - Bibliotecária - CRB-7/6644

Colaboradores

Adriana Rosa Lovisotto Cristante

Médica. Especialista em Medicina Física e Reabilitação pela Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD).

Aécio Flávio T. de Góis

Médico. Especialista em Cardiologia, Terapia Intensiva e Emergência pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). MBA em Gestão da Saúde pela Faculdade Getúlio Vargas (FGV). Doutor em Ciências pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas (Incor-HCFMUSP). Professor Adjunto das disciplinas de Medicina de Urgência e de Medicina Baseada em Evidências da EPM-Unifesp. Coordenador do Curso de Medicina da EPM-Unifesp.

Alessandra de Sousa Braz

Médica. Especialista em Reumatologia pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutora em Produtos Naturais (Farmacologia) pela UFPB. Professora Adjunta IV da disciplina de Reumatologia do Departamento de Medicina Interna do Centro de Ciências Médicas da UFPB.

Alessandra Ramos Souza

Médica. Especialista em Pediatria e em Hematologia Infantil pela EPM-Unifesp. Mestre e Doutora em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela EPM-Unifesp. Professora da disciplina de Infectologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da EPM-Unifesp. Médica do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais da EPM-Unifesp.

Alex Rocha Bernardes da Silva

Médico. Especialista em Reumatologia pela EPM-Unifesp. Mestrando do Setor de Doenças Osteometabólicas da disciplina de Reumatologia da EPM-Unifesp.

Alexandra Régia Dantas Brígido

Médica. Especialista em Clínica Médica pela EPM-Unifesp. Residência em Cardiologia pelo Incor-HCFMUSP.

Alexandre Bussinger Lopes

Médico. Residência em Neurologia pela EPM-Unifesp.

Alexandre Eiji Kayano

Médico. Especialista em Clínica Médica pela EPM-Unifesp. Residência em Hematologia e Hemoterapia pelo HCFMUSP.

Alexandre Lima Matos

Médico. Especialista em Reumatologia pela EPM-Unifesp.

Alexandre W. S. de Souza

Médico. Especialista em Reumatologia pela EPM-Unifesp. Mestre e Doutor em Ciências da Saúde Aplicadas à Reumatologia pela EPM-Unifesp. Médico Assistente Doutor da disciplina de Reumatologia da EPM-Unifesp.

Aloísio Falqueto

Médico. Doutor em Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Professor Associado da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

Álvaro Henrique de Almeida Delgado

Médico. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Ana Beatriz Guerra

Médica. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Ana Carolina Lima Resende

Médica. Especialista em Pneumologia pela EPM-Unifesp. Doutora em Pneumologia, Grupo de Doenças Intersticiais, pela EPM-Unifesp.

Ana Clara Branches Simões

Médica. Residência em Dermatologia pela EPM-Unifesp.

Ana Laís Rigolon

Médica. Especialista e Mestranda em Infectologia pela EPM-Unifesp.

Ana Rita Brito Medeiros da Fonseca

Médica. Especialista em Onco-hematologia e Transplante de Medula Óssea pelo Hospital Sírio Libanês. Doutoranda em Oncologia Clínica e Experimental pela EPM-Unifesp.

Ana Teresa Pereira Vieira

Médica. Especialista em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

André Castanho de Almeida Pernambuco

Médico Assistente e Coordenador da Interconsulta da disciplina de Geriatria da EPM-Unifesp. Coordenador da Enfermaria de Cuidados Paliativos da EPM-Unifesp.

Anna S. H. Park

Médica. Especialista em Dermatologista pela EPM-Unifesp.

Antonio Eduardo Ribeiro Nakamura

Médico. Especialista em Clínica Médica e Residência em Endocrinologia pela EPM-Unifesp.

Antonio J. L. Ferrari

Médico. Especialista em Reumatologia pela EPM-Unifesp. Mestre em Reumatologia e Doutor em Medicina pela EPM-Unifesp. Médico Assistente da disciplina de Reumatologia da EPM-Unifesp.

Arnaldo Lopes Colombo

Médico. Doutor em Infectologia pela EPM-Unifesp. Professor Titular da disciplina de Infectologia da EPM-Unifesp.

Artur Leite Ramires Saldanha

Médico. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Beatriz Federmann

Médica. Especialista em Medicina Física e Reabilitação pela EPM-Unifesp.

Bernardo de Lima Siqueira

Médico. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Bruna C. Torres Furlan

Médica. Especialista em Pneumologia pela EPM-Unifesp.

Bruna Maria Bernardi Forte

Médica. Residência em Dermatologia pela EPM-Unifesp.

Bruna Moreira Lima Rocha

Médica. Especialista em Pneumologia pela EPM-Unifesp.

Bruno de Mattos Lombardi Badia

Médico neurologista. Especialista em Doenças Neuromusculares pela EPM-Unifesp.

Caio Lima

Médico. Residência em Neurologia pela EPM-Unifesp.

Carlos A. C. Pereira

Médico. Especialista e Doutor em Pneumologia pela EPM-Unifesp. Médico Assistente da disciplina de Pneumologia da EPM-Unifesp.

Carolina Candeias

Médica. Especialista em Neurologia pela EPM-Unifesp. Mestre em Neurologia e Neurociências pela EPM-Unifesp.

Carolina Y. Kim

Médica. Especialista em Medicina do Tráfego e em Clínica Médica pela EPM-Unifesp, em Medicina Aeroespacial pela Universidade Estácio de Sá e em Dermatologia pela Associação Pele Saudável. Médica Preceptora da disciplina de Medicina do Tráfego da EPM-Unifesp.

Cesar Yoshito Fukuda

Médico. Doutorando do Grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais da disciplina de Pneumologia da EPM-Unifesp.

Charles Heldan de Moura Castro

Médico. Especialista, Mestre e Doutor em Reumatologia pela EPM-Unifesp. Professor Adjunto da disciplina de Reumatologia da EPM-Unifesp.

Clayton de C. Coelho

Médico. Especialista em Pneumologia Sanitária pela Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP-Fiocruz). Técnico Administrativo em Educação na Unidade de Saúde e Meio Ambiente do Projeto Xingu do Departamento de Medicina Preventiva da EPM-Unifesp.

Cleovansosthenes Freitas

Médico. Especialista em Clínica Médica e Residência em Nefrologia pela EPM-Unifesp.

Cybelle Adourian Louback

Médica. Especialista em Medicina Interna pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Especialista em Endocrinologia pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (SCMSP).

Danielle Silva de Almeida Philipp

Médica. Especialista em Pneumologia e Broncoscopia pela EPM-Unifesp. Médica Assistente do Setor de Endoscopia Respiratória da EPM-Unifesp.

Danilo Luiz Marques de Carvalho

Médico. Especialista e Mestrando em Infectologia pela EPM-Unifesp.

Dante Escórcio Tavares Silva

Médico. Especialista em Clínica Médica pela Universidade de Brasília. Residência em Hematologia/Hemoterapia pela EPM-Unifesp.

Darizon Filho

Médico. Residência em Medicina de Família e Comunidade pela EPM-Unifesp.

Deborah Marques Centeno

Médica. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Dennise Farias

Médica. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara e em Clínica Médica Avançada pela EPM-Unifesp. Residência em Reumatologia pela EPM-Unifesp.

Diego Cassola Pronunciato

Médico. Residência em Infectologia pela EPM-Unifesp.

Diego Ennes

Médico. Especialista em Clínica Médica pela Unicamp e em Nefrologia pela EPM-Unifesp. Preceptor da Residência Médica de Nefrologia da EPM-Unifesp.

Diego Holanda

Médico. Especialista em Clínica Médica pela EPM-Unifesp. Residência em Oncologia Clínica pelo Hospital Sírio Libanês.

Dirceu Rodrigues de Almeida

Médico. Especialista em Hemodinâmica pela EPM-Unifesp. Mestre e Doutor em Ciências da Saúde pela EPM-Unifesp. Professor Adjunto da disciplina de Cardiologia da EPM-Unifesp.

Eloara Vieira Machado Ferreira Alvares da Silva Campos

Médica. Doutora em Ciências pela EPM-Unifesp. Professora Adjunta da disciplina de Pneumologia dos Setores de Doenças da Circulação Pulmonar e de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício da EPM-Unifesp.

Enedina Maria Lobato de Oliveira

Médica. Especialista e Mestre em Neurologia pela EPM-Unifesp. Doutora em Ciências Médicas pela EPM-Unifesp.

Fabiana Stanzani

Médica. Especialista em Pneumologia pela EPM-Unifesp. Mestre e Doutora em Ciências Médicas (Pneumologia) pela EPM-Unifesp.

Fabiano Moulin de Moraes

Médico. Especialista em Neurologia pela EPM-Unifesp. Mestre em Ciências (Cognição e Demências) pela EPM-Unifesp. Médico do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da EPM-Unifesp.

Fábio Azevedo

Médico. Especialista em Gastrenterologia pela EPM-Unifesp. Mestrando em Gastrenterologia pela EPM-Unifesp.

Fábio Jennings

Médico. Especialista em Reumatologia pela EPM-Unifesp. Mestre e Doutor em Reumatologia pela EPM-Unifesp. Assistente Doutor da disciplina de Reumatologia da EPM-Unifesp.

Fabricio Porto

Médico. Residência em Neurologia pela EPM-Unifesp.

Fauze Lutfe Ayoub

Médico. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela EPM-Unifesp.

Fernanda Maia de Araujo

Médica. Residência em Cardiologia pela EPM-Unifesp.

Fernando Chiodini Machado

Médico. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Fernando Morgadinho Santos Coelho

Médico. Especialista em Neurologia pela EPM-Unifesp. Especialista, Mestre e Doutor em Medicina do Sono pela EPM-Unifesp. Professor Adjunto da disciplina de Neurologia da EPM-Unifesp.

Flavia Amanda Costa Barbosa

Médica. Especialista em Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-SP). Doutora em Endocrinologia Clínica pela disciplina de Endocrinologia da EPM-Unifesp. Médica Colaboradora da Unidade de Adrenal e Hipertensão da disciplina de Endocrinologia do Departamento de Medicina da EPM-Unifesp.

Flávia Campos Peixoto

Médica. Especialista em Clínica Médica pelo HSPE. Residência em Reumatologia pela EPM-Unifesp.

Flavia Sternberg

Médica. Especialista em Dermatologista pela EPM-Unifesp. Médica voluntária do Departamento de Dermatologia da EPM-Unifesp.

Gabriel Kanhouche

Médico. Residência em Cardiologia pela EPM-Unifesp.

Gabriela Costa Mastela

Médica. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Giovanni Tani Beneventi

Médico. Residência em Dermatologia pela EPM-Unifesp.

Gisele Sampaio Silva

Médica. Especialista em Neurologia pela EPM-Unifesp. *Fellowship* Clínico pela Massachusetts General Hospital, EUA. Mestre em Saúde Pública pela Harvard School of Public Health, EUA. Doutora em Neurociências pela EPM-Unifesp. Professora Livre-docente da disciplina de Neurologia Clínica do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da EPM-Unifesp.

Gisella Machado Antunes

Médica. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Gláucia Carneiro

Médica. Especialista e Doutora em Endocrinologia pela EPM-Unifesp. Professora Adjunta I da disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da EPM-Unifesp.

Grazielle Costa Santos

Médica. Residência em Neurologia pela EPM-Unifesp.

Hegta R. Figueiroa

Médica. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Estadual do Ipiranga. Residência em Hematologia-hemoterapia pela EPM-Unifesp.

Heloísa Silva de Avó

Médica. Residência em Dermatologia pela EPM-Unifesp.

Igor Melo de Almeida

Médico. Residência em Neurologia pela EPM-Unifesp.

Ilana Korkes

Médica. Especialista em Clínica Médica e Residência em Endocrinologia pela EPM-Unifesp.

Isabella C. Paliares

Médica. Especialista em Endocrinologia pela EPM-Unifesp.

Jamil Natour

Professor Associado Livre-docente da disciplina de Reumatologia da EPM-Unifesp.

Jane Tomimori

Médica. Especialista em Dermatologia pela EPM-Unifesp. Mestre e Doutora em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Dermatologia da EPM-Unifesp. Professora Titular e Chefe da disciplina de Dermatologia Geral do Departamento de Dermatologia da EPM-Unifesp.

João Mendes Vasconcelos

Médico. Especialista em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

João Victor Campos de Oliveira

Médico. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP) e em Clínica Médica Avançada pela EPM-Unifesp. Residência em Reumatologia pela EPM-Unifesp.

Jordan M. Pinheiro

Médico. Residente de Infectologia pela EPM-Unifesp.

José Pedro Areosa Ferreira

Médico. Especialista em Gastrenterologia Clínica e em Clínica Médica pelo Hospital Heliópolis. Mestre em Gastrenterologia pela EPM-Unifesp. Doutor em Ciências (Gastrenterologia) pela EPM-Unifesp. Professor Colaborador da disciplina de Gastrenterologia da EPM-Unifesp.

José R. Jardim

Médico. Especialista em Clínica Médica pela EPM-Unifesp. Doutor em Médica (Pneumologia) pela EPM-Unifesp. Professor Sênior da disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina da EPM-Unifesp. Diretor do Centro de Reabilitação Pulmonar da EPM-Unifesp.

Juliana Ramos Friggi

Médica. Especialista em Gastrenterologia e Endoscopia Digestiva pela EPM-Unifesp. Título de Especialista em Gastrenterologia pela Federação Brasileira de Gastrenterologia.

Juliana Yoshitani

Médica. Especialista em Clínica Médica e Radiologia e Diagnóstico por Imagem pela EPM-Unifesp e em Radiologia Abdominal pelo Grupo DASA. Colaboradora do Grupo de Radiologia Abdominal do Departamento de Diagnóstico por Imagem da EPM-Unifesp.

Karina Lumy Okita

Médica. Residência em Dermatologia pela EPM-Unifesp.

Karina Silveira Salvadori

Médica. Especialista em Clínica Médica pela EPM-Unifesp e em Geriatria pelo HCFMUSP. Colaboradora do Serviço de Geriatria do HCFMUSP.

Lícia A. Araújo

Médica. Residência em Medicina Física e Reabilitação pela EPM-Unifesp.

Lilian Ballini Caetano

Médica. Doutora em Medicina pela EPM-Unifesp. Médica Assistente da disciplina de Pneumologia da EPM-Unifesp. Coordenadora do Ambulatório de Asma da EPM-Unifesp.

Lilian R. N. Avilla

Médica. Especialista em Infectologia pela EPM-Unifesp. Mestranda em Virologia Clínica pela EPM-Unifesp.

Lívia Maria Antunes P. Azevedo

Médica. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Aroldo Tourinho. Residência em Gastrenterologia pela EPM-Unifesp.

Luana Belmonte Kim

Médica. Residência em Medicina Física e Reabilitação pela EPM-Unifesp.

Luca de Manzano Zarattini Gomez

Médico. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Lucas Ferreira Marcondes Lemos

Médico. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Lucas F. Theotonio dos Santos

Médico. Especialista em Medicina Interna e Nefrologia pela EPM-Unifesp. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital do Rim e Hipertensão (HRim). Médico Assistente do Pronto-atendimento do HRim.

Lucas Guimarães M. Santos

Médico. Especialista em Clínica Médica e Geriatria pela EPM-Unifesp. Preceptor do Ambulatório de Longevos da disciplina de Geriatria e Gerontologia da EPM-Unifesp. Gerente de Práticas Médicas do Hospital Beneficência Portuguesa.

Lucas Victória de Oliveira Martins

Médico. Especialista e Mestre em Reumatologia pela EPM-Unifesp. Médico Assistente da disciplina de Clínica Médica da EPM-Unifesp.

Luciana Miguel Gomes de Barros

Médica. Especialista em Gastrenterologia pela EPM-Unifesp. Mestre em Tecnologias e Atenção à Saúde pela EPM-Unifesp.

Luis Carlos Uta Nakano

Professor. Especialista, Mestre e Doutor em Cirurgia Vascular pela EPM-Unifesp. Professor Adjunto Doutor da disciplina de Cirurgia Vascular da EPM-Unifesp.

Luiz Eduardo B. M. De Rizzo

Médico. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Luiz Henrique Libardi Silva

Médico. Especialista em Neurologia pela EPM-Unifesp. Mestrando em Tecnologia e Atenção à Saúde pela EPM-Unifesp.

Luiz Marques

Médico. Especialista em Pneumologia pela EPM-Unifesp.

Maiky Carneiro da Silva Prata

Médico. Residência em Infectologia pela EPM-Unifesp.

Maísa Asencio Milani

Médica. Residência em Medicina Física e Reabilitação pela EPM-Unifesp.

Maísa Rondon Campos

Médica. Especialista em Clínica Médica pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Residência em Hematologia e Hemoterapia pela EPM-Unifesp.

Marcela Schmitt S. Belleza

Médica. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Márcio Abdalla de Abreu Pimenta

Médico. Especialista em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Marcos Almeida Meniconi

Médico. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Marcos César Florian

Médico. Especialista em Dermatologia pela EPM-Unifesp. Mestre e Doutor em Ciências pela EPM-Unifesp. Médico Técnico Administrativo em Educação pelo Departamento de Dermatologia da EPM-Unifesp. Professor de Medicina da Universidade Nove de Julho (Uninove).

Maria Cristina Arci Santos

Médica. Residência em Dermatologia pela EPM-Unifesp.

Maria Elisabeth Ferraz

Médica. Especialista em Neurologia pela EPM-Unifesp. Médica da disciplina de Neurologia da EPM-Unifesp. Coordenadora do Pronto-socorro de Neurologia da EPM-Unifesp.

Maria Teresa Nogueira Bombig

Médica. Especialista em Clínica Médica pela SCMSP e em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Mestre e Doutora em Cardiologia pela EPM-Unifesp. Professora Assistente da disciplina de Cardiologia da EPM-Unifesp.

Mariana Cincerre Paulino

Médica. Especialista em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Mariana Lafetá Lima

Médica. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Geral de Carapicuíba. Residência em Pneumologia pela EPM-Unifesp.

Marilia M. Ogawa

Médica. Especialista em Dermatologia pela EPM-Unifesp. Mestre e Doutora em Ciências da Saúde pela EPM-Unifesp. Professora Adjunta da disciplina Infecciosa do Departamento de Dermatologia da EPM-Unifesp. Mestre em Microbiologia pela Brigham Young University (EUA).

Mario Teruo Yanagiura

Médico. Especialista em Neurologia pela EPM-Unifesp.

Marta Barros de Souza

Médica. Especialista em Dermatologia e em Dermatologia Cosmiátrica Avançada pela EPM-Unifesp. Professora Assistente da disciplina de Dermatologia do curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário São Camilo.

Mateus Arantes Prata

Médico. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Matheus Crivelin Zanatta

Médico. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Matheus Paiva

Médico. Especialista em Clínica Médica e Residência em Endocrinologia pela EPM-Unifesp.

Mauricio Mendonça do Nascimento

Médico. Especialista e Mestre em Dermatologia pela EPM-Unifesp. Doutor em Oncologia Cutânea pelo AC Camargo Câncer Center. Médico do Departamento de Dermatologia da EPM-Unifesp.

Mauro Salles

Médico. Especialista em Clínica Médica pela SCMSp e em Infectologia pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Master of Science em Biologia Molecular Aplicada a Doenças Infecciosas pela London School of Hygiene and Tropical Medicine da University of London, Inglaterra. Doutor em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas da SCMSp. Professor Adjunto da disciplina de Infectologia do Departamento de Clínica Médica da EPM-Unifesp. Professor Assistente da disciplina de Infectologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da SCMSp.

Mauro Y. Enokihara

Médico. Especialista, Mestre e Doutor em Dermatologia pela EPM-Unifesp. Professor Adjunto da disciplina de Dermatologia Geral do Departamento de Dermatologia da EPM-Unifesp.

Miguel Angelo Goes

Médico. Especialista em Clínica Médica e em Nefrologia pela EPM-Unifesp. Mestre e Doutor em Ciências pela disciplina de Nefrologia da EPM-Unifesp. Pós-doutorado em Ciências pela disciplina de Nefrologia da EPM-Unifesp. Professor Afiliado da disciplina de Nefrologia da EPM-Unifesp.

Míriam Fang Castro

Médica. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Mirian S. Bittar Guaranha

Médica. Especialista em Neurologia pelo HC-FMUSP. Doutora em Neurociências pela EPM-Unifesp. Médica Coordenadora da Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias da disciplina de Neurologia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da EPM-Unifesp.

Natália Fernanda de Vasconcellos Bacellar

Médica. Residência em Infectologia pela EPM-Unifesp.

Natália Luz de Aquino

Médica. Especialista em Medicina de Família e Comunidade pela EPM-Unifesp. Residência em Oftalmologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

Natália Vasconcellos de O. Souza

Médica. Residência em Neurologia pela EPM-Unifesp.

Orlando Ambrogini Junior

Médico. Especialista, Mestre e Doutor em Gastrenterologia pela EPM-Unifesp. Professor afiliado da disciplina de Gastrenterologia do Departamento de Medicina da EPM-Unifesp.

Paola Wyatt Brock

Médica. Especialista em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Patricia Mayumi Ogawa

Médica. Residência em Dermatologia pela EPM-Unifesp.

Patricia Medici Dualib

Médica. Especialista em Endocrinologista pela EPM-Unifesp. Médica do Departamento de Endocrinologia e Metabologia da EPM-Unifesp.

Paulo Ricardo Gessolo Lins

Médico. Especialista e Doutorando em Nefrologia pela EPM-Unifesp.

Paulo Roberto Abrão Ferreira

Médico. Especialista, Mestre e Doutor em Infectologia pela EPM-Unifesp. Professor Adjunto da disciplina de Infectologia da EPM-Unifesp.

Pedro Henrique Carr Vaisberg

Médico. Especialista em Hematologia pela EPM-Unifesp.

Pedro Matos

Médico. Especialista em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina do ABC. Residência em Reumatologia pela EPM-Unifesp.

Pedro Paulo A. Pedro

Médico. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Santa Marcelina. Residência em Reumatologia pela EPM-Unifesp.

Pedro Rafael Del Santo Magno

Médico. Especialista em Clínica Médica pela EPM-Unifesp. Preceptor da Residência de Clínica Médica da EPM-Unifesp.

Priscila Dias Cardoso Ribeiro

Médica. Especialista em Clínica Médica e Residência em Reumatologia pela EPM-Unifesp.

Priscila Franco

Médica. Especialista em Pneumologia pela EPM-Unifesp.

Priscila Henriques da Silva

Médica. Residência em Radiologia e Diagnóstico por Imagem pela EPM-Unifesp.

Priscila R. L. Oyama

Médica. Especialista em Clínica Médica e em Endocrinologia e Metabologia pela EPM-Unifesp. Mestre em Endocrinologia (Diabetes) pela disciplina de Endocrinologia e Metabologia da EPM-Unifesp.

Raíssa Pereira Neiva

Médica. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Raul Rodrigues Barros

Médico. Especialista em Clínica Médica pela EPM-Unifesp. Preceptor da Residência de Clínica Médica da EPM-Unifesp.

Renan Rodrigues Neves Ribeiro do Nascimento

Médico. Especialista em Clínica Médica e Residência em Reumatologia pela EPM-Unifesp.

Renata Cunha de Aguiar

Médica. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Renato Shintani Hikawa

Médico. Especialista em Dermatologia pela EPM-Unifesp. Médico Assistente do Departamento de Dermatologia da EPM-Unifesp.

Ricardo José Kriguer Júnior

Médico. Residência em Medicina de Família e Comunidade pela EPM-Unifesp.

Rita de Cássia Parente Prado

Médica. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Universitário Walter Cantídeo da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC). Residência em Gastrenterologia pela EPM-Unifesp.

Roberto José de Carvalho Filho

Médico. Especialista em Clínica Médica e em Gastrenterologia pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Doutor em Gastrenterologia pela EPM-Unifesp. Pós-doutorado em Hepatologia pela Université Denis Diderot, França. Professor Adjunto da disciplina de Gastrenterologia da EPM-Unifesp.

Rodrigo Gomes Alves

Médico. Residência em Dermatologia pela EPM-Unifesp.

Rodrigo Ngan Pazini

Médico. Especialista em Clínica Médica e Geriatria pela EPM-Unifesp. Especialista em Geriatria pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG). Mestrando em Tecnologias da Saúde pela EPM-Unifesp. Preceptor voluntário e assistente do Ambulatório de Geriatria Cardio-vascular e da Liga Acadêmica de Geriatria da EPM-Unifesp.

Rui Póvoa

Médico. Especialista, Mestre e Doutor em Cardiologia pela EPM-Unifesp. Professor Adjunto da disciplina de Cardiologia da EPM-Unifesp.

Rywka Tenenbaum Medeiros Golebiovski

Médica. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Miguel Arraes e em Clínica Médica Avançada pela EPM-Unifesp. Residência em Reumatologia pela EPM-Unifesp.

Simone de Barros Tenore

Médica. Especialista em Infectologia pela EPM-Unifesp. Mestre em Ciências da Saúde pela EPM-Unifesp. Doutora em Moléstias Infecciosas e Parasitárias pela FMUSP.

Soraya Cordero

Médica. Residência em Pneumologia pela EPM-Unifesp.

Stefânia B. Prebianchi

Médica. Residência em Infectologia pela EPM-Unifesp.

Stephanie Victoria Camargo Leão Edelmuth

Médica. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Tamires Verissimo

Médica. Residência em Dermatologia pela EPM-Unifesp.

Thais Mazará de Borba

Médica. Especialista em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina do ABC e em Hematologia pela EPM-Unifesp.

Thalita Sales

Médica. Residência em Medicina de Família e Comunidade pela EPM-Unifesp.

Thauana Luiza de Oliveira

Médica. Especialista em Reumatologia pela EPM-Unifesp. Mestre em Ciências da Saúde Aplicadas à Reumatologia pela EPM-Unifesp. Doutoranda do Ambulatório de Espondiloartrites da EPM-Unifesp.

Professora Adjunta de Semiologia Médica e Tutoria em Reumatologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade da Região de Joinville (Univille).

Tiago Costa de Pádua

Médico. Especialista em Clínica Médica e em Oncologia Clínica pela EPM-Unifesp. Especialista em Oncologia Clínica pela Associação Médica Brasileira (AMB). Mestre em Tecnologias de Saúde pela EPM-Unifesp.

Valdir Ambrósio Moises

Médico. Especialista, Mestre e Doutor em Cardiologia pela EPM-Unifesp. Professor Adjunto da disciplina de Cardiologia da EPM-Unifesp.

Vanessa Truda

Médica. Residência em Infectologia pela EPM-Unifesp.

Victor Cabelho Passarelli

Médico. Residência em Infectologia pela EPM-Unifesp.

Victor Rebelo Procaci

Médico. Especialista em Clínica Médica pela EPM-Unifesp. Residência em Neurologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein.

Vinícius Lopes Braga

Médico. Residência em Neurologia pela EPM-Unifesp.

Vinícius Molla

Médico. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela Faculdade de Medicina de Rio Preto (FMRP) e em Transplante de Medula Óssea e Onco-hematologia pelo Hospital Sírio Libanês. Doutorando em Hematologia pela EPM-Unifesp. Médico Assistente da disciplina de Transplante de Medula Óssea do Departamento de Hematologia do Hospital São Paulo da EPM-Unifesp.

Vinícius de M. Campos

Médico. Especialista em Medicina de Família e Comunidade pela EPM-Unifesp.

Wallace Stewart C. Padilha

Médico. Especialista em Clínica Médica e Residência em Nefrologia pela EPM-Unifesp.

William Dunke de Lima

Médico. Residência em Infectologia pela EPM-Unifesp.

Wladimir Bocca V. R. Pinto

Médico. Especialista e Mestre em Neurologia Clínica e Neuromuscular pela EPM-Unifesp.

Yuri Cardoso R. Beckedorff Bittencourt

Médico. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp.

Apresentação

É com imensas satisfação e honra que apresento a primeira edição do *Manual de Clínica Médica da Associação dos Médicos Residentes da Escola Paulista de Medicina*.

A finalidade deste manual é auxiliar as condutas do médico clínico e/ou generalista em caráter ambulatorial no dia a dia. O livro conta com 98 capítulos, divididos em 12 diferentes áreas da clínica médica, escritos por médicos residentes e revisados por preceptores ou docentes especialistas no assunto.

Os textos são de fácil leitura e contêm informações essencialmente práticas, contemplando os pontos importantes das principais patologias atendidas no cenário extra-hospitalar.

Com grande diversidade teórica e conteúdo acadêmico, o principal objetivo desta obra é contribuir para a prática da boa medicina, baseada nas mais atuais evidências científicas, tornando-se fonte confiável para estudo e auxílio na tomada de condutas.

Gostaria, portanto, de deixar registrada minha enorme gratidão a todos os residentes e mentores que contribuíram para a criação desta obra. Estou certo de que quem se esforça para compartilhar o que sabe sempre se imortaliza em cada ensinamento.

Sem mais, desejo a todos uma boa leitura!

Guilherme di Camillo Orfali



Atualize-se com o melhor conteúdo da área.

Conheça o GEN Medicina, portal elaborado pelo GEN | Grupo Editorial Nacional para prover conteúdo científico atualizado e de alta qualidade por meio de artigos, vídeos, entrevistas, depoimentos, casos clínicos e muito mais.



Prefácio

A Residência Médica, instituída no Brasil em 5 de setembro de 1977, constitui uma modalidade de ensino de Pós-graduação, sob a forma de curso de especialização, e funciona em instituições de saúde sob a orientação de profissionais médicos de elevada qualificação ética e profissional, sendo considerada o padrão-ouro da especialização médica.

Ao longo de mais de 30 anos, muitas transformações ocorreram. A constante evolução da Medicina e o aumento dos conhecimentos científicos resultaram, de forma inevitável, em maior cobrança pela qualidade desses profissionais. Hoje, a maioria dos hospitais que alocam residentes tem suas atividades totalmente dependentes desses jovens médicos, o que resulta em excesso de carga de trabalho e horários extenuantes.

Com o objetivo de ajudar nessa difícil missão, a Associação dos Médicos Residentes da Escola Paulista de Medicina (AMEREPAM) tem o prazer de contribuir com a série “Manual do Residente da Universidade Federal de São Paulo”, que envolve as mais diversas especialidades médicas e tem como finalidade levar ao residente, de forma fácil e ágil, as informações de maior relevância para a boa prática clínica.

Luiz Fernando dos Reis Falcão

Professor Adjunto de Anestesiologia da EPM-Unifesp.
Research Fellow da Harvard Medical School – Harvard University.
Idealizador da série “Manual do Residente da Universidade Federal de São Paulo”, em sua gestão como diretor científico da AMEREPAM – Gestão 2008-2009.

É com grata satisfação que apresentamos o novo formato da série “Manual do Residente da Associação dos Médicos Residentes da Escola da Paulista de Medicina”. Nossa constante busca pela atualização e pelo aperfeiçoamento resultou nesta edição mais moderna, repaginada e com o conteúdo de qualidade e excelência que você já conhece.

Com este manual, esperamos auxiliar na melhor tomada de decisão para cada paciente, de maneira prática e rápida. Esforçamos-nos para fornecer, em cada capítulo, a clareza e a precisão daquilo que buscamos, sempre embasados na segurança das melhores evidências na literatura internacional.

A Associação dos Médicos Residentes da Escola Paulista de Medicina (AMEREPAM) tem o orgulho de manter viva esta série e enriquecer o seu legado.

Davi Jing Jue Liu

Presidente da AMEREPAM – Gestão 2016-2017.
Residente do Programa de Cancerologia Clínica da EPM-Unifesp.

Material Suplementar

Esta obra conta com o seguinte material suplementar:



Atualizações sobre “dislipidemias” segundo as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia.

Como usar

O acesso ao material suplementar é gratuito. Basta que o leitor se cadastre e faça seu *login* em nosso site (www.grupogen.com.br), clicando no menu superior do lado direito e em GEN-IO, depois.

É rápido e fácil. Caso haja alguma mudança no sistema ou dificuldade de acesso, entre em contato conosco (gendifigital@grupogen.com.br).



GEN-IO (GEN | Informação Online) é o ambiente virtual de aprendizagem do GEN | Grupo Editorial Nacional, maior conglomerado brasileiro de editoras do ramo científico-técnico-profissional, composto por Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacéutica, Forense, Método, Atlas, LTC, E.P.U. e Forense Universitária.
Os materiais suplementares ficam disponíveis para acesso durante a vigência das edições atuais dos livros a que eles correspondem.

Sumário

Parte 1 Abordagem Sindrômica

- 1 Derrames Cavitários
Márcio Abdalla de Abreu Pimenta • Alexandre Eiji Kayano
- 2 Diarreia Crônica
Pedro Rafael Del Santo Magno • Fábio Azevedo
- 3 Dispneia
Luiz Marques • Mariana Lafetá Lima • Eloara Vieira Machado Ferreira Alvares da Silva Campos
- 4 Dor Articular
João Victor Campos de Oliveira • Flávia Campos Peixoto • Fábio Jennings
- 5 Edema
Márcio Abdalla de Abreu Pimenta • Alexandre Eiji Kayano
- 6 Febre
Ana Beatriz Guerra • Karina Silveira Salvadori
- 7 Hepatoesplenomegalia
Danilo Luiz Marques de Carvalho • Natália Fernanda de Vasconcellos Bacellar
- 8 Icterícia
Raul Rodrigues Barros • Fábio Azevedo
- 9 Linfadenopatia
Vinícius de M. Campos • Natália Luz de Aquino • Clayton de C. Coelho
- 10 Náuseas e Vômito
Matheus Crivelin Zanatta • André Castanho de Almeida Pernambuco
- 11 Perda de Peso Involuntária
Pedro Rafael Del Santo Magno • Lucas F. Theotonio dos Santos
- 12 Tosse e Hemoptise
Bruna Moreira Lima Rocha • Danielle Silva de Almeida Philipp
- 13 Tontura
Victor Rebelo Procaci • Fabricio Porto

Parte 2 Cardiologia

- 14 Arritmias
Fernando Chiodini Machado • Aécio Flávio T. de Góis
- 15 Anticoagulantes na Prática Clínica
Fernando Chiodini Machado • Lucas F. Theotonio dos Santos
- 16 Doença Arterial Coronariana Crônica | Angina Estável
Mateus Arantes Prata • Aécio Flávio T. de Góis
- 17 Hipertensão Arterial Sistêmica
Alexandra Régia Dantas Brígido • Maria Teresa Nogueira Bombig • Rui Póvoa
- 18 Insuficiência Cardíaca
Matheus Crivelin Zanatta • Dirceu Rodrigues de Almeida
- 19 Doença Arterial Periférica
Bernardo de Lima Siqueira • Luis Carlos Uta Nakano
- 20 Valvopatias
Fernanda Maia de Araujo • Gabriel Kanhouche • Valdir Ambrósio Moises

Parte 3 Endocrinologia

- 21 Diabetes Melito
Isabella C. Paliares • Patricia Medici Dualib
- 22 Dislipidemias
Stephanie Victoria Camargo Leão Edelmuth • Priscila R. L. Oyama
- 23 Doenças da Adrenal | Insuficiência Adrenal e Hiperaldosteronismo Primário

Antonio Eduardo Ribeiro Nakamura • Flavia Amanda Costa Barbosa

- 24** Doenças da Tireoide
Raíssa Pereira Neiva • Marcela Schmitt S. Belleza • Matheus Paiva
- 25** Hiperparatiroidismo Primário
Cybelle Adourian Louback • Priscila Dias Cardoso Ribeiro • Priscila R. L. Oyama
- 26** Hipoparatiroidismo
Cybelle Adourian Louback • Priscila Dias Cardoso Ribeiro • Priscila R. L. Oyama
- 27** Investigação de Incidentaloma da Adrenal
Ricardo José Kriguer Júnior • Priscila Henriques da Silva • Juliana Yoshitani
- 28** Neuroendocrinologia
Darizon Filho • Thalita Sales • Clayton de C. Coelho
- 29** Obesidade em Adultos | Abordagem Clínica e Cirúrgica
Ilana Korkes • Gláucia Carneiro
- 30** Osteoporose
Priscila Dias Cardoso Ribeiro • Pedro Paulo A. Pedro • Alex Rocha Bernardes da Silva

Parte 4 Dermatologia

- 31** Afecções Bacterianas, Fúngicas e Virais da Pele
Rodrigo Gomes Alves • Heloísa Silva de Avó • Marilia M. Ogawa
- 32** Alopecias
Maria Cristina Arci Santos • Flavia Sternberg
- 33** Zoodermatoses
Ana Clara Branches Simões • Mauro Y. Enokihara
- 34** Dermatoses Eritêmato-descamativas
Bruna Maria Bernardi Forte • Giovanni Tani Beneventi • Renato Shintani Hikawa
- 35** Eczemas
Bruna Maria Bernardi Forte • Giovanni Tani Beneventi • Renato Shintani Hikawa
- 36** Lesões Elementares
Karina Lumy Okita • Jane Tomimori
- 37** Manifestações Cutâneas Paraneoplásicas
Patricia Mayumi Ogawa • Renato Shintani Hikawa
- 38** Prurido
Carolina Y. Kim • Marta Barros de Souza
- 39** Tumores Benignos, Pré-malignos e Malignos
Tamires Verissimo • Renato Shintani Hikawa

Parte 5 Gastroenterologia

- 40** Constipação Intestinal
Orlando Ambrogini Junior • Luciana Miguel Gomes de Barros • Álvaro Henrique de Almeida Delgado
- 41** Diarreia Crônica | Doenças Inflamatórias Intestinais e Doença Celíaca
Orlando Ambrogini Junior • Luciana Miguel Gomes de Barros • Álvaro Henrique de Almeida Delgado
- 42** Doença do Refluxo Gastresofágico e Dismotilidade
Deborah Marques Centeno • Juliana Ramos Friggi
- 43** Dispepsia e Doença Ulcerosa Péptica
Renata Cunha de Aguiar • Rita de Cássia Parente Prado • José Pedro Areosa Ferreira
- 44** Cirrose
Deborah Marques Centeno • Roberto José de Carvalho Filho
- 45** Hepatites Virais
Marcela Schmitt S. Belleza • Paulo Roberto Abrão Ferreira
- 46** Pancreatite Crônica
Raíssa Pereira Neiva • Lívia Maria Antunes P. Azevedo

Parte 6 Geriatria

- 47** Avaliação Geriátrica Ampla
Gisella Machado Antunes • Lucas Guimarães M. Santos
- 48** Cuidados Paliativos e Controle de Sintomas
Mariana Cincerre Paulino • André Castanho de Almeida Pernambuco
- 49** Polifarmácia e Medicamentos Inapropriados para o Idoso
Luca de Manzano Zarattini Gomez • Lucas Guimarães M. Santos

- 50** Quedas
Ana Beatriz Guerra • Karina Silveira Salvadori
- 51** Síndrome da Fragilidade
Renata Cunha de Aguiar • Rodrigo Ngan Pazini
- 52** Vacinação no Adulto e no Idoso
Luca de Manzano Zarattini Gomez • Ana Laís Rigolon • Alessandra Ramos Souza

Parte 7 Hematologia e Oncologia

- 53** Anemias
Dante Escórcio Tavares Silva • Vinícius Molla
- 54** Distúrbios da Coagulação
Artur Leite Ramires Saldanha • Maísa Rondon Campos • Thais Mazará de Borba
- 55** Investigação das Citopenias
Hegta R. Figueiroa • Ana Rita Brito Medeiros da Fonseca
- 56** Investigação de Linfonodomegalia
Luiz Eduardo B. M. De Rizzo • Pedro Henrique Carr Vaisberg
- 57** Investigação de Esplenomegalia
Luiz Eduardo B. M. De Rizzo • Pedro Henrique Carr Vaisberg
- 58** Neoplasias Mieloproliferativas Crônicas
Diego Holanda • Fauze Lutfe Ayoub
- 59** Doenças Linfoproliferativas Crônicas
Márcio Abdalla de Abreu Pimenta • Vinícius Molla
- 60** Prevenção e Diagnóstico Precoce dos Principais Tumores Sólidos
Yuri Cardoso R. Beckedorff Bittencourt • Tiago Costa de Pádua

Parte 8 Infectologia

- 61** Infecções Sexualmente Transmissíveis
Ana Clara Branches Simões • Victor Cabelho Passarelli • Mauricio Mendonça do Nascimento
- 62** Doenças Infecciosas Negligenciadas
Maiky Carneiro da Silva Prata • Anna S. H. Park • Aloísio Falqueto • Marcos César Florian • Paula M. Peçanha Pietrobom
- 63** Herpes Simples e Varicela-zóster
Jordan M. Pinheiro • Lilian R. N. Avilla
- 64** Micoses
Vanessa Truda • Paula M. Peçanha Pietrobom • Arnaldo Lopes Colombo
- 65** Infecção de Pele e Partes Moles
William Dunke de Lima • Lilian R. N. Avilla
- 66** Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
Vanessa Truda • Stefânia B. Prebianchi • Simone de Barros Tenore
- 67** Osteomielite
Diego Cassola Pronunciato • Mauro Salles
- 68** Tuberculose
Victor Cabelho Passarelli • Lilian R. N. Avilla

Parte 9 Nefrologia

- 69** Doença Renal Crônica
Cleovansosthenes Freitas • Lucas F. Theotonio dos Santos
- 70** Doenças Tubulointersticiais
Marcos Almeida Meniconi • Miguel Angelo Goes
- 71** Nefrolitíase
Diego Ennes • Wallace Stewart C. Padilha
- 72** Medicações Nefrotóxicas e Ajuste Posológico
Lucas Ferreira Marcondes Lemos • Paulo Ricardo Gessolo Lins
- 73** Síndromes Glomerulares e Biopsia Renal
Wallace Stewart C. Padilha • Diego Ennes

Parte 10 Neurologia

- 74** Acidente Vascular Cerebral

Natália Vasconcellos de O. Souza • Maísa Asencio Milani • Fabiano Moulin de Moraes • Gisele Sampaio Silva • Beatriz Federmann

- 75** Cefaleias
Grazielle Costa Santos • Maria Elizabeth Ferraz
- 76** Distúrbios do Sono
Carolina Y. Kim • Fernando Morgadinho Santos Coelho
- 77** Doenças Desmielinizantes
Igor Melo de Almeida • Enedina Maria Lobato de Oliveira
- 78** Epilepsia
Vinícius Lopes Braga • Mirian S. Bittar Guaranya
- 79** Manejo Ambulatorial do Paciente com Lesão Medular
Lícia A. Araújo • Luana Belmonte Kim • Adriana Rosa Lovisotto Cristante
- 80** Neuropatias
Luiz Henrique Libardi Silva • Bruno de Mattos Lombardi Badia • Mario Teruo Yanagiura • Vladimir Bocca V. R. Pinto
- 81** Demências
Caio Lima • Fabiano Moulin de Moraes
- 82** Síndromes Parkinsonianas
Alexandre Bussinger Lopes • Carolina Candeias

Parte 11 Pneumologia

- 83** Asma
Priscila Franco • Ana Carolina Lima Resende • Fabiana Stanzani • Lilian Ballini Caetano
- 84** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Soraya Cordero • José R. Jardim
- 85** Doenças Pulmonares Intersticiais
João Mendes Vasconcelos • Cesar Yoshito Fukuda • Carlos A. C. Pereira
- 86** Hipertensão Pulmonar
Bruna C. Torres Furlan • Gabriela Costa Mastela • Eloara Vieira Machado Ferreira Alvares da Silva Campos
- 87** Sarcoidose
Paola Wyatt Brock • Ana Teresa Pereira Vieira • Alessandra de Sousa Braz
- 88** Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
Carolina Y. Kim • Fernando Morgadinho Santos Coelho

Parte 12 Reumatologia

- 89** Artrite Reumatoide
Dennise Farias • Flávia Campos Peixoto • Charles Heldan de Moura Castro
- 90** Artropatia por Cristais e Osteoartrite
Renan Rodrigues Neves Ribeiro do Nascimento • Antonio J. L. Ferrari
- 91** Esclerose Sistêmica e Doença Mista do Tecido Conjuntivo
Pedro Paulo A. Pedro • Priscila Dias Cardoso Ribeiro • Lucas Victória de Oliveira Martins
- 92** Espondiloartrites
Flávia Campos Peixoto • Thauana Luiza de Oliveira
- 93** Fibromialgia
Ana Teresa Pereira Vieira • Paola Wyatt Brock • Alessandra de Sousa Braz
- 94** Lombalgia
João Victor Campos de Oliveira • Jamil Natour
- 95** Lúpus Eritematoso Sistêmico
Pedro Matos • Rywka Tenenbaum Medeiros Golebiovski • Alexandre Lima Matos
- 96** Miopatias Inflamatórias
Rywka Tenenbaum Medeiros Golebiovski • Pedro Matos • Alexandre Lima Matos
- 97** Síndrome de Sjögren
Míriam Fang Castro • Alexandre W. S. de Souza
- 98** Vasculites
Renan Rodrigues Neves Ribeiro do Nascimento • Alexandre W. S. de Souza

Parte 1

Abordagem Sindrômica

1

Derrames Cavitários

Márcio Abdalla de Abreu Pimenta • Alexandre Eiji Kayano

INTRODUÇÃO

Derrame cavitário consiste no acúmulo de fluido em uma cavidade formada por duas membranas, nas quais há normalmente apenas uma quantidade mínima de líquido. As três principais cavidades são a pleura, o peritônio e o pericárdio.

DERRAME PLEURAL

O espaço pleural é delimitado pelas pleuras parietal e visceral, com uma pequena quantidade de líquido em condições normais, produzida pela parte parietal e reabsorvida por vasos linfáticos. Quando a produção excede a capacidade de reabsorção, forma-se o derrame pleural.

Quadro clínico

Tosse, dor torácica ventilatório-dependente, dispneia, diminuição/abolição do murmúrio vesicular e frêmito toracovocal, bem como maciez à percussão.

Existem muitas etiologias para a formação do derrame pleural, divididas em causas de transudato (não inflamatório) e exsudato (inflamatório):

- Transudato: insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática (CH), síndrome nefrótica, tromboembolismo pulmonar, atelectasia, mixedema, doença pericárdica e hipertensão arterial pulmonar
- Exsudato: pneumonia (derrame parapneumônico), neoplasia, trauma, tuberculose, tromboembolismo pulmonar, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, endometriose, pancreatite e colecistite.

Investigação

Radiografia de tórax

Incidência posteroanterior, lateral (Laurell) e em decúbito. Ao exame, há obliteração dos seios costofrênicos, da hemicúpula diafragmática e aparecimento de nível líquido.

A incidência de Laurell é uma radiografia de tórax realizada em decúbito lateral ipsilateral ao derrame pleural. É utilizada para confirmar se a imagem visualizada é de fato um derrame pleural (em caso afirmativo, este “escorrerá” pela região lateral do tórax) e também se este é punctionável (se lámina > 10 mm).

Tomografia computadorizada

Possibilita detectar quantidades menores de derrame que a radiografia convencional, além de avaliar as estruturas pulmonares e mediastinais.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax também é útil para avaliar se existem complicações, tal como derrame pleural loculado, com presença de trabéculas e/ou septações, as quais podem predizer dificuldades técnicas durante a realização da toracocentese, necessitando de um parecer da equipe de cirurgia torácica antes da realização do procedimento.

Ultrassonografia

Possibilita diferenciar entre derrames livres, derrames loculados e massas sólidas. Derrames pleurais apresentam-se como espaços anecoicos. É também empregada para guiar a toracocentese à beira do leito.

Toracocentese diagnóstica

Indicada quando há derrame pleural novo, de etiologia desconhecida, em que se suspeita de derrame complicado. É recomendada para pacientes com insuficiência cardíaca (IC), síndrome nefrótica e cirrótico com ascite, desde que o derrame seja unilateral ou esteja associado a sintomas como tosse ou dor torácica. Por convenção, não se punctionam derrames pequenos, isto é, aqueles com < 10 mm ao Laurell radiográfico e/ou < 10 mm de profundidade à ultrassonografia.

Critérios de Light (clássicos)

Se, pelo menos, um critério é presente, o líquido é classificado como exsudato:

- Proteína líquido pleural/proteína sérica > 0,5
- Lactato desidrogenase (DHL) líquido pleural/DHL sérico > 0,6
- DHL líquido pleural > 2/3 do limite superior do DHL sérico.

Outros indicadores de exsudato são:

- Colesterol pleural > 55 mg/dl
- Colesterol pleural/colesterol sérico > 0,3
- Gradiente de albumina soropleural < 1,2 mg/dl.

Cabe lembrar que, em pacientes com IC em uso de diuréticos, 25% dos transudatos são classificados como exsudato pelos critérios de Light. Nesse caso, são indicativos de transudato:

- Proteína sérica: proteína líquido pleural > 3,1 g/l
- Albumina sérica: albumina líquido pleural > 1,2 g/l.

Análises complementares

Para a análise complementar do paciente, pode-se solicitar coloração Gram, pesquisa de BAAR, culturas, proteína, albumina, DHL, colesterol, celularidade com diferencial, pesquisa de células neoplásicas e adenosina deaminase (ADA). Além disso, os seguintes exames podem indicar:

- Celularidade:
 - Polimorfonucleados > 50%: derrame parapneumônico, embolia pulmonar e pancreatite
 - Linfócitos > 50%: neoplasia, tuberculose
 - Eosinófilos > 10%: causa idiopática, embolia pulmonar (18%)
- Glicose < 60 mg/dl: derrame parapneumônico complicado, neoplasia, pleurite lúpica ou artrite reumatoide
- pH < 7,2: derrame parapneumônico complicado, tuberculose, câncer, pleurite reumatoide
- Adenosina deaminase (ADA) > 40 UI/l: tuberculose (se predomínio de linfócitos).

ASCITE

Trata-se do acúmulo de fluido dentro da cavidade peritoneal.

Quadro clínico

Inclui distensão e dor abdominal, dispneia, ortopneia (se for ascite maciça), ganho de peso, saciedade precoce, maciez móvel de decúbito e semicírculo de Skoda. Outros sintomas dependem da doença de base:

- Cirrose: confusão mental e febre são característicos de peritonite bacteriana espontânea (PBE) associada à encefalopatia hepática (EH), estigmas (como telangiectasias, ginecomastia e circulação colateral abdominal) e icterícia
- IC: edema periférico, ortopneia, dispneia paroxística noturna e turgência jugular
- Neoplasia/tuberculose: perda ponderal, sudorese noturna e febre.

Etiologia

São três os principais mecanismos da doença, sendo possível haver mais de uma causa no mesmo paciente:

- Hipertensão portal: cirrose (80% dos casos em geral), insuficiência cardíaca, pericardite constrictiva, síndrome de Budd-Chiari
- Doença peritoneal: malignidade, enfermidade infeciosa (tuberculose ou fúngica), diálise peritoneal, gastrite eosinofílica
- Hipoalbuminemia: síndrome nefrótica, desnutrição grave, enteropatia perdedora de proteína.

Investigação

O principal procedimento consiste em paracentese abdominal, sendo necessário avaliar se há infecção e/ou hipertensão portal. Outras indicações são:

- Avaliação macroscópica do líquido: claro/amarelo citrino (normal), turvo (indicativo de infecção), leitoso (ascite quilosa), marrom (bilirrubina elevada), sanguinolento (neoplásica, trauma de punção)

- Gradiente de albumina soroascite (GASA): obtido ao subtrair a albumina sérica pela albumina do líquido ascítico. Se $\geq 1,1 \text{ g/dl}$, define hipertensão portal
- Concentração de proteínas totais (PT): ajuda na diferenciação etiológica (Tabela 1.1)
 - GASA $\geq 1,1 \text{ g/dl}$: a hipertensão portal secundária à cirrose apresenta PT $< 2,5 \text{ g/dl}$, enquanto a ascite cardiogênica, níveis $\geq 2,5 \text{ g/dl}$
 - GASA $< 1,1 \text{ g/dl}$: a hipótese é de condições de espoliação proteica, como síndrome nefrótica, quando se tem PT $< 2,5 \text{ g/dl}$
- Contagem de células com diferencial e cultura do líquido: se polimorfonucleados $\geq 250/\text{mm}^3$, iniciar antibiótico, e coletar sempre o material para cultura. Em ascite sanguinolenta, deve ser descontado um neutrófilo para 250 hemácias para obter o valor corrigido real. Ainda, deve-se pensar em peritonite bacteriana secundária quando houver, pelo menos, dois dos seguintes (critérios de Runyon):
 - PT do líquido ascítico $> 1 \text{ g/dl}$ (10 g/l)
 - Glicose do líquido ascítico $< 50 \text{ mg/dl}$ ($2,8 \text{ mmol/l}$)
 - DHL maior que o limite superior de normalidade dos níveis séricos.

Outros exames, dependendo da hipótese diagnóstica, são glicose, DHL, coloração Gram (principalmente para perfuração intestinal), amilase (ascite pancreática), citologia oncoética, triglicerídeos (ascite quilosa) e bilirrubina.

Para investigar tuberculose peritoneal, a escolha consiste em peritonioscopia com cultura e histologia de um nódulo biopsiado.

Tabela 1.1 Proteínas totais como auxiliares no diagnóstico etiológico.

GASA	PT $< 2,5 \text{ g/dl}$	PT $\geq 2,5 \text{ g/dl}$
$> 1,1 \text{ g/dl}$	Cirrose	Insuficiência cardíaca
$< 1,1 \text{ g/dl}$	Hipoproteinemia, síndrome nefrótica	Doença primária do peritônio

DERRAME PERICÁRDICO

O pericárdio é um saco fibroelástico, que encapsula o coração e contém uma fina camada de líquido. Quando essa quantidade de líquido está excessiva, determina-se derrame pericárdico.

Esse derrame pode ser secundário a qualquer condição que afete o pericárdio, inclusive pericardite aguda (geralmente viral), dissecção aórtica e condições sistêmicas: doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide), tuberculose, após infarto agudo do miocárdio ou cirurgia cardíaca, trauma torácico, neoplasia (especialmente metástases), pós-radiação de mediastino, uremia e mixedema.

O derrame pericárdico pode acumular de forma aguda, subaguda ou crônica. O pericárdio pode se esticar para acomodar um aumento na quantidade de derrame, e a velocidade do aumento determina quanto o pericárdio consegue esticar. Um aumento mais crônico permite um acúmulo maior de líquido, contudo, com o eventual aumento da pressão intrapericárdica, ocorre um impedimento no enchimento das câmaras cardíacas, o que causa tamponamento pericárdico.

Quadro clínico

Pode ser discreto e inespecífico, variando de mal-estar, dor torácica, dispneia, disfagia, atrito pericárdico até comprometimento hemodinâmico do tamponamento, dispneia, taquicardia, pulso paradoxal, turgência jugular patológica, abafamento de bulhas cardíacas e, por fim, choque obstrutivo.

Sinais inflamatórios agudos, como dor torácica, febre e atrito pericárdico, são indicativos de pericardite aguda idiopática, não importando o grau do derrame ou se há tamponamento. Derrame importante, sem sinais inflamatórios e tamponamento, é preditivo de derrame pericárdico idiopático, e tamponamento, sem sinais inflamatórios, de derrame neoplásico.

Investigação

Exames complementares

Solicita-se ao paciente como exames adicionais função renal, hemograma, bioquímica, função tireoidiana e radiografia de tórax.

Eletrocardiograma

O exame pode mostrar taquicardia sinusal, baixa voltagem e alternância elétrica (variações na amplitude dos complexos QRS a cada batimento, correspondente ao balanço do coração no líquido pericárdico), este último

indicativo de tamponamento. Diagnosticam pericardite aguda elevações difusas de segmento ST, infra de segmento PR e ausência de desnívelamento de ST recíprocos (imagem em espelho).

Ecocardiograma

Exame mais utilizado para avaliar a presença e a quantidade de derrame pericárdico pela boa sensibilidade e especificidade, além de fornecer informações sobre o comprometimento hemodinâmico. Em casos com alta suspeita, mas que resultam em ecocardiograma negativo, deve-se optar por tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

Drenagem pericárdica com análise do líquido

Indicada em casos de tamponamento, suspeita clínica de pericardite tuberculosa (purulenta ou neoplásica), casos de derrame moderados a grandes que não respondem à terapia com anti-inflamatórios. Incluem-se coloração Gram, cultura para fungos e bactérias, citologia, pesquisa Ziehl-Nielsen com cultura de micobactérias, dosagem de ADA e reação em cadeia polimerase (PCR).

BIBLIOGRAFIA

- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36(42):2921-64.
Daniels CE, Ryu JH. Improving the safety of thoracentesis. Curr Opin Pulm Med. 2011;17 (4):232-6.
Feller-Kopman D, Light R. Pleural disease. N Engl J Med. 2018;378(8):740-51.
Runyon BA. Evaluation of adults with ascites. UpToDate. 2018.
Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis in adults: diagnosis. UpToDate. 2018.

2

Diarreia Crônica

Pedro Rafael Del Santo Magno • Fábio Azevedo

INTRODUÇÃO

É possível definir diarreia como aumento do número de evacuações e do volume evacuatório ou mudança na consistência das fezes, embora seja importante lembrar que essa avaliação deve ter como base o hábito intestinal do paciente, que pode apresentar variações.

Classifica-se a diarreia quanto ao tempo de duração como aguda (menos que 14 dias), persistente (entre 14 e 30 dias) e crônica (mais que 30 dias). Tendo em vista que a diarreia aguda é mais encontrada em pronto-atendimentos, este capítulo abordará apenas aspectos diagnósticos da diarreia crônica.

CLASSIFICAÇÃO

A diarreia crônica surge em 1 a 5% dos adultos e tem uma ampla lista de diagnósticos diferenciais. Além da classificação da diarreia conforme a duração do quadro, pode-se dividi-la em funcional ou de etiologia orgânica. Compreendem características que sugerem causas orgânicas sintomas durante a noite, perda de peso significativa, anemia e diarreia não intermitente.

Podem-se também categorizar os quadros de diarreia crônica conforme suas características e a análise laboratorial em aquosa, inflamatória ou gordurosa (esteatorreia). A diarreia aquosa pode ser subdividida em secretora e osmótica (Tabela 2.1).

HISTÓRIA E EXAME FÍSICO

O paciente com diarreia crônica pode ter sintomas associados que sugerem diagnósticos específicos, guiando os exames complementares: flatulência e distensão abdominal apontam para etiologia osmótica (p. ex., intolerância à lactose ou a outros dissacarídis) ou, ainda, quadros disabsortivos (p. ex., doença celíaca, supercrescimento bacteriano etc.). Perda de peso também pode ser secundária à má absorção (p. ex., insuficiência exócrina pancreática) e é compatível com neoplasias gastrintestinais. Sudorese noturna e fadiga podem sugerir linfoma.

Tabela 2.1 Classificação da diarreia crônica e suas etiologias.

Osmótica

Uso de laxativos, intolerância à lactose ou a outros dissacarídis

Secretiva

Toxinas bacterianas, doença inflamatória intestinal, endocrinopatias (hipertireoidismo, carcinoma medular de tireoide, tumores neuroendócrinos), neoplasias, vasculites, distúrbios de motilidade (neuropatia autonômica diabética, síndrome do intestino irritável)

Inflamatória

Bacteriana (p. ex., *Yersinia*), tuberculose, amebíase, giardíase, estrongiloidíase, *Clostridium difficile*, doença inflamatória intestinal, colite isquêmica, neoplasia, colite por radiação (actínica)

Esteatorreia

Insuficiência pancreática exócrina, supercrescimento bacteriano, doenças de mucosa intestinal (Whipple, doença celíaca)

Características da diarreia também podem ajudar a topografar e, assim, restringir o diagnóstico diferencial. Diarreia de pequeno volume e alta frequência, associada a tenesmo, sugere acometimento colônico, enquanto a de grande volume e menor frequência, acometimento de intestino delgado.

Alguns antecedentes pessoais são fundamentais no momento da anamnese. Pacientes imunossuprimidos apresentam maior risco para microrganismos oportunistas (*Cryptosporidium* sp., *Isospora belli*, citomegalovírus, complexo *Mycobacterium avium*). *Giardia lamblia* também é capaz de causar diarreia crônica em casos de imunossupressão.

Em pacientes com história de hospitalização recente, o risco de infecção por *Clostridium difficile* aumenta. Outros fatores de risco para infecção incluem uso recente de antibióticos (em especial clindamicina, quinolonas e cefalosporinas), idade avançada e uso de inibidores de bomba de próton. Pacientes internados podem ainda apresentar outros mecanismos de diarreia: por transbordamento (p. ex., fecalomia, em casos de obstrução parcial), colite isquêmica etc.

A ingestão de alimentos específicos também pode estar envolvida na etiologia (p. ex., intolerância à lactose e doença celíaca). Demais causas incluem uso de medicamentos (metformina, acarbose, eritromicina), radiação (colite actínica) e cirurgia (vagotomia, colecistectomia, síndrome do intestino curto).

O exame físico pode ajudar com pistas do diagnóstico. Úlceras orais ou doença perianal (p. ex., orifícios de fistulas, abscessos) sugerem doença inflamatória intestinal. Exoftalmia e tremores podem corresponder a hipertireoidismo. E linfadenopatia pode sugerir infecção por HIV ou linfoma.

EXAMES COMPLEMENTARES

Auxiliam na avaliação nutricional e do grau de desidratação e se há ou não distúrbios eletrolíticos, anemia etc., embora sejam pouco específicos. São úteis na suspeita de hipertireoidismo, doença celíaca e imunossupressão. Os exames iniciais para investigação de diarreia crônica consiste em:

- Hemograma completo
- Eletrólitos
- Albumina, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR)
- Ferritina
- Hormônio estimulante da tireoide (TSH) e tiroxina (T4) livre
- HIV
- Antitransglutaminase imunoglobulina A (IgA)
- Exame parasitológico de fezes (três amostras)
- Calprotectina fecal
- Pesquisa de sangue oculto nas fezes
- Sudam, D-xilose e elastase fecal.

O *gap* osmolar fecal auxilia na diferenciação das diarreias aquosas, sendo calculado pela fórmula:

$$290 - 2 \times (\text{Na fecal} + \text{K fecal})$$

Em que:

- Na: sódio
- K: potássio.

Valores menores que 50 indicam uma diarreia secretória; e maiores que 125, diarreia osmótica. Vale lembrar que em muitas situações os mecanismos de diarreia se superpõem, reduzindo o valor prático dessa avaliação.

A análise das fezes com exame protoparasitológico ajuda no diagnóstico principalmente de agentes como *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* e *Strongyloides stercoralis*. Coletar três amostras de fezes em dias seguidos aumenta a sensibilidade do exame.

Esteatorreia pode ser confirmada por meio do Sudam (análise qualitativa de gordura nas fezes). É possível realizar também análise quantitativa; no entanto, é de pouca utilidade clínica e de difícil execução. Após a confirmação de esteatorreia, pode-se prosseguir a investigação com dosagem de D-xilose sérica e elastase fecal, no intuito de diferenciar patologias de absorção (intestinais) e digestivas (pancreáticas).

A dosagem da calprotectina fecal pode ser capaz de diferenciar quadros orgânicos dos funcionais. Valores abaixo de 50 µg/g sugerem etiologia funcional, enquanto aqueles acima de 150 a 200 µg/g, etiologia inflamatória/infeciosa.

Colonoscopia deve ser solicitada para auxílio diagnóstico na suspeita de diarreias inflamatórias, quando há sinais de alarme para neoplasia (idade avançada, perda ponderal, anemia ou sangramento) ou dúvida diagnóstica.

Uma causa menos comum de diarreia crônica é a colite microscópica, diagnosticada por meio de biopsias seriadas pela colonoscopia. Nos casos de síndromes disabsortivas, pode-se solicitar endoscopia digestiva alta, com biopsias de segunda porção de duodeno para pesquisa doenças de Whipple e celíaca, entre outras causas.

Tomografia computadorizada de abdome pode ser útil para diagnosticar a pancreatite crônica, delimitar o acometimento de doença inflamatória intestinal e diagnosticar neoplasias intestinais ou, ainda, tumores secretores de hormônios.

TRATAMENTO

Por se tratar de um sintoma com inúmeros diagnósticos diferenciais, o tratamento de um quadro de diarreia crônica só pode ser estabelecido com precisão após o diagnóstico correto da causa de base, havendo variação significativa do método terapêutico de acordo com a patologia subjacente ao quadro diarréico.

BIBLIOGRAFIA

- Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology. Gut. 2018;67(8):1380-99.
Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic diarrhea: diagnosis and management. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017;15(2):182-93.

3 Dispneia

Luiz Marques • Mariana Lafetá Lima • Eloara Vieira Machado Ferreira Alvares da Silva Campos

INTRODUÇÃO

A American Thoracic Society define dispneia como “uma experiência subjetiva de desconforto para respirar composta por sensações qualitativamente distintas em intensidade. A experiência deriva de interações entre múltiplos fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e ambientais, e podem induzir respostas fisiológicas comportamentais”.

A dispneia é um sintoma comum que aflige milhões de pacientes e pode representar a manifestação primária de doenças pulmonares e cardíacas, perfazendo dois terços das causas, e de distúrbios neuromusculares, metabólicos, de obesidade ou de descondicionamento. Causas psicogênicas (distúrbio de ansiedade generalizada, síndrome do estresse pós-traumático e distúrbios do pânico) têm grande relevância clínica em determinadas populações, correspondendo a 5 a 19% de prevalência. No entanto, um terço dos pacientes apresenta pelo menos duas causas associadas.

Muitas vezes, a dispneia é debilitante e afeta até 50% dos pacientes admitidos em hospitais de cuidados terciários agudos e um quarto daqueles que procuram atendimento em ambientes ambulatoriais. Sua ocorrência é um importante preditor de mortalidade, que pode ser comparado à redução do volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF1) na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), avaliada pela espirometria, ou à angina recorrente na insuficiência coronariana (ICO), por exemplo; além de servir para avaliar a qualidade de vida e a tolerância ao exercício.

Pode ser classificada em aguda, quando se desenvolve ao longo de horas ou dias, e crônica, quando superior há 1 mês. Para identificar a causa da dispneia, é fundamental seguir um algoritmo hierarquizado de investigação, com base nas causas mais comuns (prevalência pré-teste estimada) e no grau de complexidade e potencial iatrogênico dos exames subsidiários.

ANAMNESE

História clínica

É preciso questionar sobre a intensidade da dispneia, se é persistente ou variável, se o paciente já teve episódio semelhante anteriormente, se há fatores agravantes, precipitantes ou de alívio, e se há associação ou não com outros sintomas ou doenças. No último caso, deve-se questionar acerca de sibilância [asma, DPOC, insuficiência cardíaca crônica (ICC)], tosse [doença das vias respiratórias, doença do refluxo gástrico (DRGE), doença intersticial pulmonar (DIP)] e sintomas compatíveis com hiperventilação (parestesias periorais, tonturas, sensação de incapacidade de encher o peito ou até mesmo espasmo carpopodal).

Traumatismo ou cirurgias prévias

Alterações em vias respiratórias, pescoço, parede torácica, pulmões, coração, estruturas de mediastino ou abdome podem causar dispneia. Os sintomas agudos podem se manifestar após um ou mais dias de traumatismo.

Exposições e vícios

Deve-se reconhecer fatores exacerbadores, como tabagismo, alergênios, poluição atmosférica ou ocupacional. O uso de drogas ilícitas, como crack e cocaína, pode desencadear lesão pulmonar aguda.

Características da dispneia

Se intermitente, está provavelmente relacionada com condições reversíveis, mas, se persistente ou progressiva, é mais característica de doenças crônicas.

Na dispneia paroxística noturna/ortopneia, o paciente desperta com falta de ar e deve se sentar ou ficar em pé para melhorar. Essa enfermidade tem maior associação com insuficiência cardíaca esquerda (ICE).

A platipneia comprehende um tipo de dispneia que piora com a posição vertical e melhora ao deitar, podendo estar relacionada com a ortodeóxia, que corresponde à diminuição da pressão arterial de oxigênio na posição vertical, observada na síndrome hepatopulmonar, em malformações arteriovenosas pulmonares ou em shunts intracardíacos.

A trepopneia surge quando o paciente assume a posição de decúbito lateral do lado do pulmão afetado (p. ex., derrames pleurais, acometimento parenquimatoso pulmonar ou paralisia frênica unilateral).

Doenças psiquiátricas

As causas psicogênicas para dispneia aguda representam um diagnóstico de exclusão no atendimento de emergência. As causas orgânicas devem ser cuidadosamente consideradas primeiro.

EXAME FÍSICO

Embora seja muito variável, diante de um paciente com dispneia aguda, o exame físico deve ser direcionado para sinais de gravidade, como: alteração do nível de consciência ou agitação; fala fragmentada; incapacidade de manter o esforço respiratório; retracções e/ou uso da musculatura respiratória; cianose; e sudorese profusa.

Muitos pacientes com dispneia apresentam-se ansiosos e sentam-se eretos ou apoiando os membros superiores. Alguns achados no exame físico contribuem para o diagnóstico da causa, conforme apresentado a seguir.

Avaliação respiratória

Deve-se verificar se o paciente apresenta:

- Diminuição dos sons pulmonares: se generalizada, sugere broncoconstricção acentuada ou enfisema; se localizada, pneumotórax, derrame pleural, obstrução localizada das vias respiratórias ou elevação do hemidiafragma
- Retrações da parede torácica: avaliar as regiões supraesternal e intercostal, além das áreas subcostais. Costuma ocorrer quando há obstrução das vias respiratórias relacionadas, em geral, à dificuldade respiratória acentuada
- Sons pulmonares:
 - Estridor: obstrução alta das vias respiratórias. Costuma surgir quando da existência de corpo estranho, epigloteite, edema ou espasmo de laringe
 - Sibilos: obstrução abaixo do nível da traqueia. São encontrados na asma ou quando há corpo estranho, lesão fixa por estenose ou tumor, anafilaxia, ou na IC descompensada
 - Estertores: abertura súbita de pequenas vias respiratórias. Ocorrem em casos de pneumonia, insuficiência ventricular esquerda e fibrose pulmonar.

Avaliação cardíaca

Nesse tipo de avaliação, o paciente pode apresentar:

- Hiperfonação de 2ª bulha, turbância jugular, hepatomegalia, edema de membros inferiores, o que sugere insuficiência cardíaca direita (ICD), que pode ser consequência de ICE ou de hipertensão pulmonar (HP)
- Propulsão de *ictus cordis*, sopros cardíacos, estertores finos ou grossos, que também apontam para ICE
- Edema de membros inferiores assimétrico e/ou empastamento de panturrilhas em pacientes com suspeita de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo
- Ausculta cardíaca arritmica, lembrando que a arritmia pode ser causa de dispneia aguda ou descompensação de uma cardiopatia preexistente.

Baqueteamento digital

Sinal facilmente negligenciado em muitos processos, especialmente em caso de câncer ou doença pulmonar purulenta (p. ex., bronquiectasia), em geral está relacionado com cardiopatias congênitas, doenças intersticiais ou hepáticas.

DISPNEIA AGUDA | INVESTIGAÇÃO E MANEJO INICIAL

O tratamento deve objetivar a causa-base da dispneia (Tabela 3.1). No entanto, até o diagnóstico, medidas iniciais para suporte ao paciente precisam incluir: manutenção da oxigenação e do suporte ventilatório adequado; acesso venoso; monitoramento cardíaco e oximetria de pulso; e estabelecimento de possíveis diagnósticos com base na história e no exame físico.

Os principais exames solicitados visam inicialmente ao diagnóstico veloz e de doenças que necessitem de rápida intervenção. Alguns exames laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico diferencial:

- Peptídeo natriurético cerebral (BNP): presente em níveis elevados em caso de dispneia de causa cardíaca (p. ex., ICC). Contudo, pode estar presente em casos de TEP, apresentando, inclusive, valor prognóstico

Tabela 3.1 Principais causas de dispneia aguda.

Tipos	Causas
Cabeça e pescoço	Angioedema, anafilaxia, infecções de faringe, laringe e região cervical, corpo estranho, traumatismo cervical
Parede torácica	Traumatismo torácico, fratura de costelas, tórax instável

Pulmonares	Exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica, crise de asma, embolia pulmonar, pneumotórax, pneumonias e infecções respiratórias, síndrome do desconforto respiratório agudo, contusão pulmonar ou outra lesão pulmonar, hemorragia
Cardíacas	Síndrome coronariana aguda, descompensação da insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca aguda, cardiomiopatia, arritmia, disfunção valvar, tamponamento cardíaco
Tóxicos metabólicos	Intoxicação por organofosforado, envenenamento por monóxido de carbono, ingestão de substâncias tóxicas ou medicamentos, cetoacidose diabética, sepse, anemia, síndrome torácica aguda
Neurológico/outros	Acidente vascular encefálico, doença neuromuscular/psicogênica, pneumomediastino, tumor de pulmão, derrame pleural, ascite

- Dímero D: recomendado a pacientes com baixa ou intermediária probabilidade de TEP agudo
- Troponina (TNI): indica síndromes coronarianas agudas.

Caso o paciente esteja com $\text{SpO}_2 < 92\%$ ou apresente sinais de insuficiência respiratória aguda ou confusão mental, recomenda-se a gasometria arterial tanto na avaliação da hipoxemia quanto da hipo ou hipercapnia, além de distúrbios acidobásicos.

O eletrocardiograma (ECG) é indicado na avaliação de arritmia aguda com ou sem instabilidade, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou TEP agudo. O ecodopplercardiograma transtorácico (ECO_{TT}) pode detectar derrame pericárdico, acinesia ou hipocinesia de parede, sinais de IC direita ou esquerda, HP, trombos intracardíacos ou na via de saída, além de dissecção de aorta torácica.

A radiografia de tórax auxiliará no diagnóstico diferencial de pneumonia, abscessos ou bronquiectasias, derrame pleural ou pneumotórax. A angiotomografia de tórax será imprescindível para o diagnóstico de TEP agudo nos pacientes com alta probabilidade ou quando o dímero D resultar positivo, auxiliando também no diagnóstico de outras patologias, como aneurisma dissecante de aorta e afecções pulmonares distintas.

A broncoscopia é um exame solicitado em situações especiais, principalmente na hemoptise e na suspeita de aspiração de corpo estranho.

DISPNEIA CRÔNICA | INVESTIGAÇÃO E MANEJO INICIAL

Muitas vezes, a investigação de dispneia crônica não é urgente e tem como causas mais frequentes as cardíacas e as pulmonares (Tabela 3.2).

Tabela 3.2 Principais causas de dispneia crônica.

Sistema	Tipo	Diagnósticos possíveis
Pulmonar	Alveolar	Carcinoma broncoalveolar, pneumonia crônica
	Interstitial	Fármacos (p. ex., metotrexato, amiodarona) ou terapia por radiação (pneumonite actínica), disseminação linfática de malignidade, congestão pulmonar
	Obstrutivo	Asma/bronquite/bronquiectasia, bronquiolite obliterante, doença pulmonar obstrutiva crônica, neoplasia intrabronquial, traqueomalácia

	Restritivo	Cifoescoliose, obesidade, doença/derrame pleural, pneumotórax
	Vascular	Embolia pulmonar crônica, hipertensão pulmonar idiopática
Cardíaco	Arritmia	Fibrilação atrial, taquicardia sinusal inapropriada, doença do nó sinusal/bradicardia
	Miocárdio	Cardiomopatias, isquemia coronariana
	Restritivo	Pericardite constrictiva, derrame pericárdico/tamponamento cardíaco
	Valvular	Insuficiência/estenose aórtica, doença cardíaca congênita, estenose/insuficiência da valva mitral
Gastrintestinal	Dismotilidade	Doença do refluxo gástricosofágico/aspiração, neoplasia
Neuromuscular	Metabólico	Acidose
	Neurogênico	Esclerose lateral amiotrófica, distrofias musculares, paralisia do nervo frênico, poliomielite
Outras	Anemias	Deficiências carenciais (ferro, vitamina B12, ácido fólico) e hemolíticas
	Descondicionamento/obesidade	Sedentarismo
	Dor	Malignidade na pleura
	Psicológico/funcional	Ansiedade/hiperventilação, depressão

Adaptada de Wahls, 2012.

Existem poucos algoritmos de investigação de dispneia na literatura, um deles sugerido e adaptado pelo Setor de Circulação Pulmonar e Fisiologia do Exercício da disciplina Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), conforme apresentado na Figura 3.1.

Exames de nível 1

História e exame físico detalhados são fundamentais no início da investigação, assim como a quantificação da dispneia por questionários validados. Aproximadamente, 30% dos casos são diagnosticados já na primeira etapa com exames basais em repouso.

Utiliza-se a radiografia de tórax como exame de imagem inicial para avaliação de alterações parenquimatosas, como enfisema ou doença pulmonar intersticial, ou alterações anatômicas. Já a função pulmonar é empregada, por meio da espirometria pré e pós-broncodilatador, na suspeita de doenças obstrutivas, como asma ou DPOC, além da complementação com a medida de volumes pulmonares, difusão de monóxido de carbono, teste de broncoprovocação e/ou pressões respiratórias máximas, para avaliação de doenças obstrutivas, intersticiais, vasculares pulmonares ou neuromusculares. Os exames de sangue são empregados para avaliar anemia,

distúrbios tireoidianos, função renal ou hepática e gasometria arterial, além de auxiliarem na suspeita de doenças neuromusculares por meio da dosagem da enzimas creatinofosfoquinase (CPK) e aldolase. O ECG e o ECO_{TT} serão fundamentais para avaliar arritmias, disfunção cardíaca sistólica ou diastólica, doenças valvares ou sinais de HP.

Exames de nível 2

Deve-se prosseguir a investigação de dispneia de origem inexplicada quando os exames do nível 1 não concluíram o diagnóstico. Nessa etapa, indica-se o teste de exercício cardiopulmonar (TECP), também chamado de ergoespirometria, que poderá ser realizado em cicloergômetro ou esteira. Esse exame norteará a investigação diagnóstica pela avaliação da limitação aos esforços: cardiocirculatória central ou periférica (muscular), ventilatória ou de trocas gasosas, ou mesmo de respiração disfuncional, como na de origem psicogênica. De acordo com o resultado, outros exames deverão ser solicitados para confirmação (nível 3).

Exames de nível 3

Nessa etapa da investigação, os testes tendem a ser focados em um único órgão e são mais invasivos, como tomografia de tórax de alta resolução (para doenças intersticiais ou parenquimatosas), cintilografia de perfusão pulmonar (na suspeita de TEP crônico), cintilografia de perfusão miocárdica e/ou cateterismo cardíaco esquerdo (na suspeita de isquemia), Holter 24 h (nas arritmias), endoscopia digestiva alta e/ou pHmetria (nas doenças do refluxo), laringo ou broncoscopia (na discinesia de cordas vocais, aspiração de corpo estranho ou outras lesões infiltrativas da árvore brônquica) e o cateterismo cardíaco direito para avaliação de HP ou disfunção diastólica.

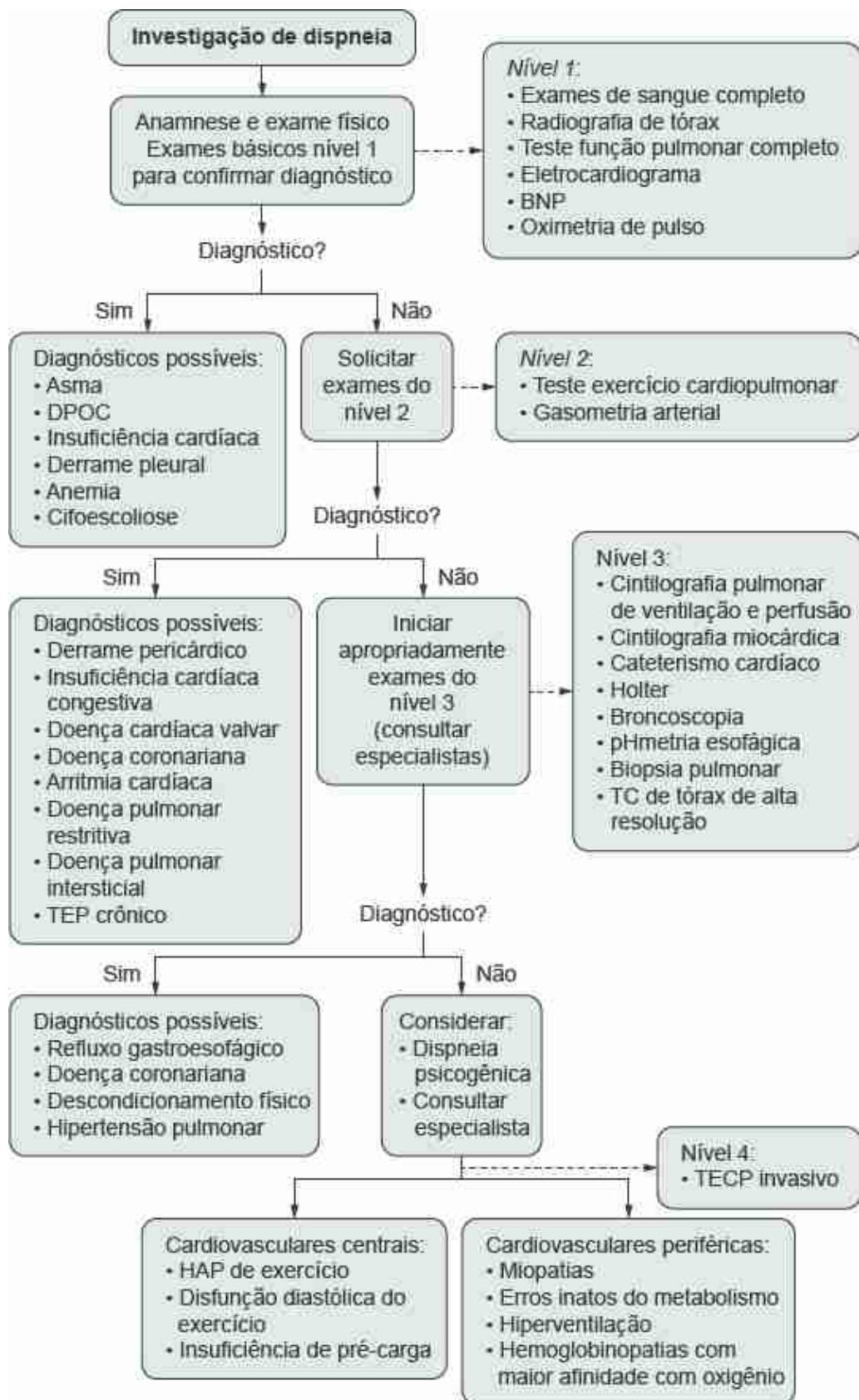


Figura 3.1 Algoritmo de investigação da dispneia.

Exames de nível 4

Em Centros de Investigação de Dispneia, esse nível poderia ser considerado a etapa 3; entretanto, em decorrência da realidade brasileira, são vistos como nível 4 dada a complexidade do procedimento, provavelmente somente realizado em casos selecionados. Uma vez que a dispneia foi iniciada aos esforços e exames anteriores não consigam detectar alterações em fases iniciais em virtude da sensibilidade do método, o cateterismo cardíaco direito de esforço, em cicloergômetro e em posição supina, está indicado para avaliação hipertensão arterial pulmonar ou disfunção diastólica induzida pelo esforço. Esse exame também pode ser realizado simultaneamente com a avaliação durante o TECP, em cicloergômetro, em posição sentada, principalmente na suspeita de miopatias oxidativas, disfunção de pré-carga ou de hiperventilação alveolar primária ("psicogênica" não confirmada em exames anteriores).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dispneia é um sintoma multidimensional, ocasionada pelo acometimento de vários órgãos, na maioria dos casos decorrente de distúrbios do sistema cardiovascular seguido do sistema respiratório. Em aproximadamente 60% dos casos, será necessária uma investigação mais detalhada para dispneia de origem inexplicada, utilizando-se o TECP. São fundamentais a avaliação detalhada da história e do exame físico e a realização de um algoritmo de investigação, podendo-se realizar os exames em ordem diversa, principalmente no nível 3 de investigação. A hemodinâmica durante o exercício ficará restrita aos casos mais raros após investigação inconclusiva.

BIBLIOGRAFIA

- Depiazza J, Everard MK. Dysfunctional breathing and reaching one's physiological limit as causes of exercise-induced dyspnea. *Breathe*. 2016;12:120-9.
- Huang W, Resch S, Oliveira RK, Cockrill BA, Systrom DM, Waxman AB. Invasive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of unexplained dyspnea: insights from a multidisciplinary dyspnea center. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(11):1190-9.
- Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician*. 2005;71(8):1529-37.
- Laveneziana P, Agostoni P. Exertional dyspnea in cardiorespiratory disorders: the clinical use of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev*. 2016;25:227-30.
- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:435-52.
- Pratter MR, Abouzgheib W, Akers S. An algorithmic approach to chronic dyspnea. *Respir Med*. 2011;105:1014-21.
- Wahls ST. Causes and evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician*. 2012;86(2):173-80.

4

Dor Articular

*João Victor Campos de Oliveira • Flávia Campos Peixoto •
Fábio Jennings*

INTRODUÇÃO

O sintoma mais comum na consulta do reumatologista é a dor, articular ou não, inflamatória ou mecânica. Além da semiologia clássica sobre a evolução da dor, recomenda-se precisar a localização do sintoma, facilitando a percepção do examinador sobre se realmente tem origem articular. A duração dos sintomas também representa um aspecto útil. Sinovites de menos de 6 semanas de evolução têm como importante diagnóstico diferencial uma artropatia reacional à infecção viral.

Deve-se também indagar sobre sintomas constitucionais, como febre, perda de peso e mal-estar, além de sintomas associados, como fadiga, *rash*, adenopatia, alopecia, úlcera nasais e orais, dor pleurítica, fenômeno de Raynaud, olho e boca secos. Febre sugere algumas etiologias, como artrite infecciosa, pós-infecciosa, doença sistêmica [doença de Still, vasculite, lúpus eritematoso sistêmico (LES)] e artrite por depósitos de cristal (gota ou doença por deposição de cristal de pirofosfato).

Outras informações da história clínica auxiliam na formulação de uma hipótese diagnóstica, como profissão, passado de lesão na articulação (trauma, fratura, procedimento cirúrgico prévio), fatores de risco para infecção, lista de medicamentos (LES induzido por fármacos), histórias social e psicológica.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As dores articulares inflamatórias requerem avaliação de intensidade, bem como pesquisa de sinais flogísticos, como alteração de cor, volume, temperatura, horário de aparecimento, incapacidade funcional, variação com repouso ou movimento e rigidez matinal.

Artralgias mais intensas, de predomínio matutino ou após repouso prolongado, com significativa restrição de movimento na primeira hora, acompanhadas de aumento de volume e de temperatura, que diminuem, mas não desaparecem com o repouso, habitualmente comprometendo mais de uma articulação, ocorrem nas doenças inflamatórias. A lista de causas de poliartralgia é grande e inclui:

■ Poliartrites:

- Artrite infecciosa: bacteriana (doença de Lyme, endocardite infecciosa), virais e outras
- Artrite pós-infecciosa: artrite reativa, febre reumática
- Espondiloartropatias soronegativas: espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite enteropática
- Artrite reumatoide (AR)
- Artrite induzida por cristal
- Artrite idiopática juvenil
- Doença reumática sistêmica: LES, vasculite, esclerose sistêmica, polimiosite e dermatomiosite, doença de Still do adulto, doença de Behçet, policondrite recidivante, síndromes autoinflamatórias
- Miscelânea: sarcoidose, reumatismo palindrômico, febre familiar do Mediterrâneo, malignidades, hiperlipoproteinemias

■ Artrites virais:

- Hepatites B e C
- Vírus Epstein-Barr
- Parvovírus
- Alfavírus
- Dengue

■ Fibromialgia

- Reumatismo de partes moles (bursites, tendinites)
- Hipotireoidismo
- Dor neuropática

- Dores associadas à depressão.

Quando as queixas surgirem em articulações axiais, ressalta-se a pesquisa de dor nas articulações sacroilíacas. Nas doenças inflamatórias cujo envolvimento é predominantemente axial, como as espondiloartrites, há marcadamente o acometimento das sacroilíacas. Na espondilite anquilosante, esse envolvimento é simétrico.

O padrão de envolvimento articular pode ser sugestivo de uma doença. Poliartrite simétrica e aditiva, de pequenas e médias articulações, conceituada como síndrome reumatoide, acontece habitualmente em AR, LES, artrite reativa e artrite psoriásica. Monoartrite de repetição, muito dolorosa, principalmente nos membros inferiores, em homens, é sugestiva de artropatia microcristalina (gota).

As dores em articulações periféricas podem ocorrer em uma ou em várias articulações. A intensidade do sintoma é maior após repouso prolongado. O envolvimento simétrico e cumulativo de pequenas e médias articulações são mais comuns nos pacientes com AR. Em geral, no LES há envolvimento de menor número de articulações, mas com maior intensidade, no mesmo padrão evolutivo.

Nas artrites reativas, a distribuição é aleatória, preferencialmente as grandes articulações dos membros inferiores, com grande incapacidade funcional. A artrite psoriásica pode se manifestar de cinco maneiras:

- Forma poliarticular (simétrica e aditiva, semelhante à AR)
- Oligoarticular (grandes articulações)
- Axial
- Interfalangiana distal (mais típica, embora represente apenas 2% dos casos)
- Forma mutilante.

Na psoríase, a doença de pele pode preceder, suceder ou ser concomitante ao quadro articular, mas é mais comum que ocorra primeiro envolvimento cutâneo.

Oligoartrites intermitentes, de resolução espontânea, sem deixar sequelas, suscita a hipótese diagnóstica de reumatismo palindrômico.

Em idosos, dor nos quadris e nos ombros, rigidez matutina e velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada são muito sugestivas de polimialgia reumática.

EXAME FÍSICO

O exame físico específico do sistema musculoesquelético deve incluir avaliação morfológica e funcional. É muito importante estabelecer se há ou não sinovites, o que aumenta a probabilidade de artrite inflamatória ou doença reumática sistêmica. Assim, deve-se proceder, nessa ordem, com inspeção (geral e segmentar), palpação e movimentação. Todas as articulações e estruturas periarticulares devem ser examinadas à procura de dor, edema, calor, rubor, deformidades, assimetrias, crepitações e restrições de movimento.

A mobilidade articular precisa ser avaliada mediante a testagem de movimentos ativos (feitos pelo paciente), passivos (realizados pelo examinador) e contrarresistência (feitos pelo paciente contra a oposição imposta pelo examinador). A redução ativa de movimentos, mantendo-se a mobilização passiva, sugere acometimento de partes moles, como bursites, tendinites e lesão muscular. Se ambas as movimentações estão comprometidas, trata-se provavelmente de uma doença que acomete a articulação.

Achados adicionais do exame físico podem sugerir doenças específicas. Por exemplo, nódulos subcutâneos podem ser reumatoïdes ou tofo; lesões de pele sugerem envolvimento articular decorrente de endocardite, artrite psoriásica, LES, infecções virais e doença de Still; doença ocular, inclusive ceratoconjuntivite seca, uveíte, conjuntivite e episclerite, compreende um achado comum em doenças reumáticas, como AR e espondiloartrites; alargamento ósseo sem sinovite é típico de osteoartrite. Em pacientes sem alterações objetivas articulares ao exame físico, devem-se também pesquisar outros sintomas de amplificação dolorosa, tendo em mente o diagnóstico de fibromialgia.

EXAMES COMPLEMENTARES

Exames laboratoriais

Quando se identifica uma causa mecânica ou extra-articular, testes de laboratório são em geral desnecessários. Entretanto, na suspeita de doença sistêmica, podem-se fazer alguns testes.

Provas de atividade inflamatória

Embora inespecíficas, auxiliam na diferenciação entre condições inflamatórias e não inflamatórias. As mais utilizadas são a VHS e a proteína C reativa. Entretanto, esses testes por si só não diagnosticam e podem apresentar alteração em uma série de doenças (malignidades, infecções); o resultado da VHS pode mudar nas patologias da série vermelha, insuficiência renal, diabetes melito e até mesmo com a idade.

Autoanticorpos

Devem ser solicitados quando há suspeita de quadro inflamatório-autoimune subjacente, como LES e AR.

Fator antinuclear

Tem alta sensibilidade, mas baixa especificidade para LES, além de ser encontrado em outras doenças (reumatológicas ou não), bem como em indivíduos saudáveis. Quanto mais alto o título do fator antinuclear (FAN), maior a possibilidade do diagnóstico de LES.

Fator reumatoide

Deve ser solicitado frente à hipótese diagnóstica de AR. Tem, entretanto, limitações: até um terço dos pacientes com AR mantém-se soronegativos ao longo da evolução da doença; também pode resultar positivo em outras doenças, inflamatórias ou infecciosas, como LES, endocardite infecciosa, vasculites, hepatites virais, sífilis etc. Fator reumatoide (FR) em altos títulos tem alto valor preditivo positivo para AR e também está associado a pior prognóstico.

Anticorpos contra peptídios cítricos citrulinados

São mais específicos que o FR para o diagnóstico de AR e encontrados nesses indivíduos com frequência. Predizem doença erosiva.

Sorologias virais e bacterianas

Por meio delas, pesquisam-se doenças causadas por parvovírus, vírus das hepatites B e C, estreptococos do grupo A e *Borrelia burgdorferi*.

Ácido úrico sérico

Em geral, está elevado na gota, mas hiperuricemia assintomática constitui uma condição frequente na população geral, o que torna o achado isolado de hiperuricemia de pouco valor. Contudo, o achado de ácido úrico abaixo do valor da normalidade torna o diagnóstico de gota pouco provável. Em pacientes em crise, mesmo no acometimento poliarticular, os níveis de ácido úrico estão comumente normais.

Análise do líquido sinovial

Especialmente importante para o diagnóstico de artrite séptica e por depósito de cristal. Possibilita também a classificação entre artrite inflamatória e não inflamatória e na identificação de hemartrose. Assim, recomenda-se a análise do líquido sinovial em pacientes já com doença reumática estabelecida, mas febris e com nova atividade articular, bem como para pacientes que ainda têm diagnóstico incerto após propedêutica clínica e laboratorial iniciais. Devem ser solicitados citológico diferencial, Gram e pesquisa de cristais com luz polarizada. Líquidos não inflamatórios geralmente têm contagem celular < 2.000 células por mm³, com predomínio de leucócitos polimorfonucleares.

Biopsia articular

Especialmente quando há suspeita de tuberculose, infecções fúngicas ou sarcoidose.

Exames de imagem

Não recomendados rotineiramente, são mais úteis em casos de suspeita de AR, quando se podem visualizar erosões na radiografia (RX), ou de osteoartrite, com redução do espaço articular. Em condições agudas, geralmente não há alterações.

Na suspeita de depósitos de pirofosfato, pode ser observada condrocalcinoze (Figura 4.1) na RX.



Figura 4.1 Condrocincose.

Sacroileíte na RX constitui um marco para a suspeita de espondiloartropatia, mas é detectada mais precocemente na ressonância magnética. A ultrassonografia tem valor quando de dúvida clínica de sinovite.

BIBLIOGRAFIA

- Cecin HA, Ximenes AC, editores. Tratado brasileiro de reumatologia. São Paulo: Atheneu; 2015.
Shmerling RH. Evaluation of the adult with polyarticular pain, 2019. Disponível em:
[https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-adult-with-polyarticular-pain?
search=artralgia%20em%20adultos&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-adult-with-polyarticular-pain?search=artralgia%20em%20adultos&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Acesso em: 25 nov. 2018.
Vasconcelos JTS, editor. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Barueri: Manole; 2019.

5

Edema

Márcio Abdalla de Abreu Pimenta • Alexandre Eiji Kayano

INTRODUÇÃO

Conceitualmente, o edema representa um acúmulo anormal de líquido no espaço intersticial, podendo ser decorrente de condições locais e/ou sistêmicas. Tendo como base o processo fisiopatológico subjacente, pode-se classificar os edemas como secundários a: elevações da pressão hidrostática capilar, diminuições da pressão coloidosmótica plasmática (hipoalbuminemia), alterações da permeabilidade capilar e obstruções da drenagem linfática.

HISTÓRIA E QUADRO CLÍNICO

Ao avaliar o paciente, devem-se considerar:

- Tempo de aparecimento: se é agudo ou crônico
- Localização: se é localizado, unilateral e assimétrico ou bilateral e simétrico
- Progressão: de acordo com a gravidade, se há piora ou não do edema de membros inferiores
- Histórico cirúrgico: linfadenectomia para tratamento de neoplasia, infecções de repetição, trauma local, uso de medicações e drogas, avaliação de sinais e sintomas de doenças sistêmicas.

Em geral, o edema é graduado em cruzes a partir do exame físico, sendo que edemas de 1+/4+ são discretos e de pequena monta, quase imperceptíveis ao exame, ao passo que edemas 4+/4+ são de grande monte, facilmente perceptíveis e provavelmente com grande impacto na qualidade de vida do paciente.

Edema agudo unilateral

Pode ser causado por trombose venosa profunda (TVP), diagnóstico de importância. Além do edema, o paciente cursa com eritema, dor na panturrilha e aparecimento de veias palpáveis e dolorosas.

O achado clínico mais relevante consiste no aumento da circunferência da panturrilha em pelo menos 3 cm no membro afetado em relação ao contralateral, medido 10 cm abaixo da tuberosidade da tibia. Os achados clínicos podem ser discretos, eventualmente se resumindo ao edema assimétrico.

Em casos de probabilidade moderada a alta de TVP pelo escore de Wells, deve-se solicitar ultrassonografia Doppler do membro afetado.

Entre os diagnósticos diferenciais, estão estiramento muscular, edema de perna em membro parético, celulite e cisto poplíteo (de Baker) roto.

Deve-se lembrar que, em pacientes com edema agudo bilateral e doença venosa crônica unilateral, o edema pode surgir de modo assimétrico.

Edema agudo bilateral

Pode resultar das seguintes condições:

- Síndrome nefrótica: ocorre quando há proteinúria ($> 3,5 \text{ g}/24 \text{ h}$ em adulto), hipoalbuminemia ($< 3 \text{ g/dl}$) e edema periférico, o que inclui classicamente face e órbitas. Pode surgir com hiperlipidemia e coagulopatia com trombose
- Secundário à introdução ou ao aumento da dose de medicação: principalmente quando se tratar de bloqueadores de canal de cálcio di-hidropiridínicos (p. ex., anlodipino, nifedipino). Outras causas menos comuns consistem no uso de hidralazina, metildopa, clonidina, glicocorticoides, fludrocortisona, estrógenos, progestógenos, tamoxifeno, rosiglitazona, pioglitazona, gabapentina, pregabalina
- TVP bilateral: geralmente associada a neoplasia, porém muito menos comum que TVP unilateral.

Edema crônico unilateral

Costuma decorrer de:

- Doença venosa crônica: apresenta-se com veias superficiais visivelmente dilatadas, telangiectasias, dor, dermatite ocre, lipodermatoesclerose e úlceras em diferentes estados de evolução

- Linfedema: pode ser secundário a infecções cutâneas de repetição (erisipela), filariose, dissecção de linfonodo pélvico/inguinal ipsilateral ou radioterapia. Cursa com endurecimento da pele, fibrose cutânea com aspecto de pele de laranja, não melhora com a elevação e não apresenta cacofo
- Síndrome de dor regional complexa: ocorre após 4 a 6 semanas após trauma local, caracterizado por dor, edema, alteração na temperatura, cor do membro, sensibilidade e mudanças tróficas, constituindo um diagnóstico principalmente clínico
- Neoplasia pélvica: ocorre pela compressão das veias ou do sistema linfático, mais comum por neoplasia de ovário, endométrio, bexiga e linfoma. Em caso de suspeita, deve ser feita tomografia computadorizada com contraste da pelve, exceto no tumor de ovário, mais bem avaliado com ultrassonografia.

Edema crônico bilateral

Embora sua causa mais comum seja a doença venosa crônica, pode haver subdiagnóstico de outras causas quando coexistem com essa enfermidade. Outras condições que resultam em edema crônico bilateral são:

- Cirrose: podem existir desde sintomas inespecíficos (anorexia, fadiga, perda ponderal) até sinais e sintomas de descompensação hepática, como icterícia, prurido, hemorragia digestiva, encefalopatia hepática, ascite que pode chegar a grandes volumes e edema de membros inferiores. Estigmas no exame físico incluem telangiectasias, eritema palmar, esplenomegalia, hepatomegalia, ginecomastia, atrofia testicular, rarefação de pelos, circulação colateral em cabeça de medusa (periumbilical), contratura de Dupuytren na fáscia palmar
- Insuficiência cardíaca: pode cursar com quadros mais arrastados de retenção hídrica, com achados semelhantes a quadros de descompensação aguda. Pericardite constrictiva é outra causa cardíaca, mais incomum
- Doença renal crônica: retenção hídrica crônica podendo ter hipoalbuminemia com proteinúria
- Hipertensão pulmonar (HP): causa bastante subdiagnosticada, comumente secundária a apneia obstrutiva do sono, que cursa com sonolência diurna excessiva, roncos e interrupção da respiração durante o sono. Ecocardiograma compreende o exame que avalia HP e a polissonografia para apneia obstrutiva do sono
- Outros: medicamentos, linfedema, mixedema pré-tibial (secundário a doença de Graves ou hipotireoidismo grave), neoplasia em pelve.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A Tabela 5.1 apresenta os diagnósticos diferenciais dos tipos de edema.

Tabela 5.1 Diagnóstico diferencial do edema.

Tipos	Agudo	Crônico
Unilateral	Trombose venosa profunda Estiramento muscular (ou "síndrome da pedrada") Edema postural em membro parético Celulite/erisipela Cisto de Baker roto	Doença venosa crônica Linfedema Síndrome de dor regional complexa Neoplasia pélvica
Bilateral	Síndrome nefrótica Medicamentos TVP bilateral (incomum)	Doença venosa crônica Insuficiência cardíaca congestiva Cirrose hepática Doença renal crônica Síndrome nefrótica Hipertensão pulmonar Medicamentos

Linfedema

Mixedema pré-tibial

Neoplasia pélvica

TVP: trombose venosa profunda.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por se tratar de uma queixa clínica extremamente frequente e abranger diversos diagnósticos diferenciais, a abordagem do edema deve partir de anamnese completa, exame físico pormenorizado e exames complementares direcionados para a suspeita clínica. E também, por ser uma manifestação frequente de diversas doenças sistêmicas, é fundamental avaliar e excluir a existência de disfunções cardíacas, hepáticas e/ou renais associadas.

BIBLIOGRAFIA

- Blankfield RP, Finkelhor RS, Alexander JJ, Flocke SA, Maiocco J, Goodwin M et al. Etiology and diagnosis of bilateral leg edema in primary care. Am J Med. 1998;105:192.
- Cho S, Atwood JE. Peripheral edema. Am J Med. 2002;113(7):580-6.
- Ely JW, Osheroff JA, Chambliss ML, Ebell MH. Approach to leg edema of unclear etiology. J Am Board Fam Med. 2006;19(2):148-60.
- Powell AA, Armstrong MA. Peripheral edema. Am Fam Physician. 1997;55(5):1721-6.

6

Febre

Ana Beatriz Guerra • Karina Silveira Salvadori

INTRODUÇÃO

A temperatura corporal muda ao longo do dia e de acordo com o sexo, a idade e as alterações hormonais. De modo geral, varia de 36,8 a 37,7°C quando aferida na mucosa oral, sendo a temperatura axilar 0,5°C menor que a oral, e a retal ou vaginal 0,5°C maior que a oral.

A febre se caracteriza por uma desregulação do ponto de ajuste (*set point*) do termostato hipotalâmico causada pela liberação de citocinas pirogênicas na circulação sanguínea [interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF-alfa)], o que causa elevação da temperatura acima da variação normal para um indivíduo (em geral, temperatura oral > 37,2°C pela manhã e > 37,7°C à tarde). Hipertermia constitui o fenômeno em que as temperaturas se encontram próximas de 40 a 41°C, na ausência de modificação no ponto de ajuste hipotalâmico, sendo ocasionada por falha nos mecanismos periféricos de controle de temperatura.

A febre representa um dos principais motivos de busca a serviços médicos, na maioria das vezes ocasionada por afecções agudas. Suas principais etiologias podem ser divididas em três grandes grupos:

■ Causas infecciosas:

- Vias respiratórias superiores: resfriado comum, sinusite, otite, faringoamigdalite
- Vias respiratórias inferiores: gripe, pneumonia bacteriana e viral, tuberculose pulmonar, micoses pulmonares
- Trato gastrintestinal: gastrenterite aguda, hepatites virais, apendicite, colecistite, parasitoses
- Pele: erisipela, celulite, abscesso
- Trato geniturinário: pielonefrite, prostatite, orquiepididimite, doença inflamatória pélvica
- Endocardite bacteriana, pericardite viral, miocardites
- Meningite, meningoencefalite
- Osteomielite, monoartrite
- Síndromes febris: dengue, chikungunya, zika, malária, febre amarela, leptospirose
- Síndromes mono-like: toxoplasmose, citomegalovirose, sífilis, rubéola, Chagas agudo, HIV agudo

■ Causas não infecciosas:

- Inflamatórias: artrite reumatoide, febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença de Still, vasculites, gota
- Granulomatosas: sarcoidose, doença de Crohn, hepatite granulomatosa
- Trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, embolia gordurosa
- Úlceras de pressão
- Infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico isquêmico, acidente vascular hemorrágico
- Neoplasias: leucemias/linfomas, tumores sólidos [fígado, rim, pâncreas, sistema nervoso central (SNC)]
- Febre por fármacos: sulfonamidas, barbitúricos, penicilinas, vancomicina, laxativos
- Reações adversas: transfusional e medicamentosa
- Hiperatividade adrenérgica: cocaína, anfetaminas, hipertireoidismo e feocromocitoma
- Síndrome de abstinência, *delirium tremens*

■ Neoplasias.

O valor aferido de temperatura não é proporcional à gravidade da doença. Crianças têm resposta febril mais intensa que adultos, enquanto idosos podem não apresentar febre ou mesmo evoluir com hipotermia em vez de febre.

FEBRE DE ORIGEM INDETERMINADA

Por definição, a febre de origem indeterminada (FOI) é uma febre maior que 38,3°C, constante ou intermitente, em um período de, pelo menos, 3 semanas, com diagnóstico indefinido mesmo após investigação extensa (diagnóstico não realizado após 1 semana de investigação hospitalar ou após três consultas ambulatoriais; Figura 6.1). No contexto de febre associada à neutropenia ou em paciente com imunodeficiências ou, ainda, de febre iniciada no ambiente de cuidados em saúde (p. ex., no hospital), fecha-se o diagnóstico de FOI após 3 dias de investigação hospitalar ou três consultas.

A FOI tem como principais causas as infecções, seguidas de neoplasias e doenças reumatológicas sistêmicas. As etiologias mais comuns encontradas após investigação específica em diversos estudos foram:

■ Febre causada por fármacos:

- Sulfonamidas
- Barbitúricos
- Penicilinas
- Vancomicina
- Quinidina
- Laxativos

■ Neoplasias:

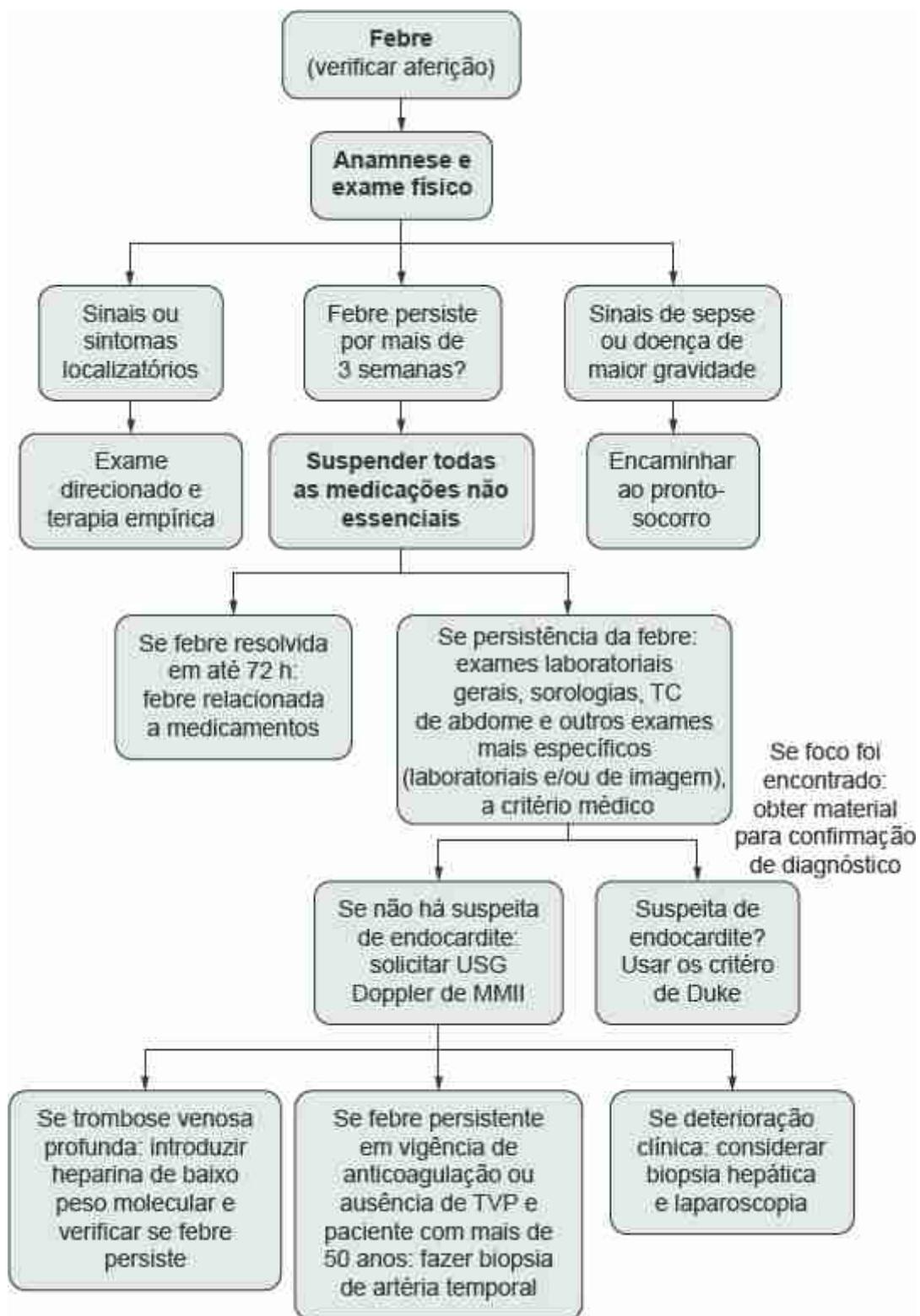
- Tumores hematológicos: leucemias, linfomas (Hodgkin e não Hodgkin), síndromes mielodisplásicas
- Tumores sólidos: fígado (carcinoma hepatocelular e metástases), pâncreas, rim, pulmão (metástases)
- Tumores do SNC
- Mixomas atriais

■ Causas infecciosas:

- Abscessos intra-abdominais: hepático (piogênico e amebiano), vesícula biliar, esplênico, perinefrético, pélvico
- Osteomielite
- Tuberculose extrapulmonar (ganglionar, mal de Pott), tuberculose miliar, micobacterioses atípicas
- Endocardite, meningococcemia, gonococcemia, listeriose, brucelose, bacteriemia causando febre recorrente
- Síndromes mono-like, riquetsioses, hepatites virais, malária

■ Causas inflamatórias não infecciosas:

- Artrite reumatoide
- Febre reumática



- LES
- Doença de Still
- Vasculites (arterite de células gigantes e poliarterite nodosa)
- Sarcoidose, doença de Crohn, hepatite granulomatosa
- Outras causas:

- Febre factícia
- Anemia falciforme
- Neutropenia cíclica
- Febre do Mediterrâneo.

Abordagem diagnóstica

Antes de considerar FOI, a anamnese e o exame físico precisam ter sido realizados minuciosamente, além de exames laboratoriais e de imagem.

Durante a anamnese, deve-se inicialmente definir o padrão da febre, o que pode sugerir a etiologia do quadro. Um exemplo é a febre de Pel-Ebstein, caracterizada por febre com duração de 3 a 10 dias, seguida de um período afebril de igual duração (típica de linfomas, especialmente o de Hodgkin). Após avaliação do padrão da febre, buscam-se outros sintomas sistêmicos, perda ponderal, sinais ou sintomas relacionados com os órgãos e aparelhos, além de uma relação de antecedentes pessoais e familiares detalhada, investigando histórico de neoplasias e doenças reumatológicas na família.

Deve-se investigar o uso de medicações de forma contínua ou esporádica, uso de drogas, etilismo, tabagismo, exposição sexual, ocupacional e ambiental, viagens recentes, exposição prévia a hemoderivados, histórico de cirurgias, histórico de implante ortopédico ou de outro corpo estranho, histórico de vacinação, internações anteriores, contato recente com pessoas doentes e com animais que sejam potenciais transmissores de doenças.

No exame físico, é preciso dispor atenção especial a pele e mucosas, exame de orofaringe, palpação da tireoide, de articulações, das cadeias linfonodais, alterações de ausculta cardíaca (atrito pericárdico, sopro cardíaco novo), de exame pulmonar (em busca de condensações ou derrame pleural), além de pesquisa de rigidez de nuca, de visceromegalias e palpação das cadeias de linfonodos. O sinal de Faget (bradicardia relativa na vigência de febre) infere a possibilidade de casos de febre tifoide, brucelose, febre amarela e leptospirose. O exame de fundo de olho está indicado para pesquisa de infecções sistêmicas, como toxoplasmose, tuberculose e histoplasmose.

Se observados sinais ou sintomas localizatórios, pode-se fazer um exame diagnóstico direcionado e iniciar terapia empírica ou, em casos de suspeita de doença de maior gravidade ou no caso de identificação de sinais de sepse, encaminhar o paciente para o pronto-atendimento.

Os exames complementares devem ser escolhidos de acordo com as hipóteses diagnósticas levantadas a partir da anamnese, do exame físico, do histórico familiar e do histórico epidemiológico. Se não forem evidenciadas alterações na anamnese e no exame físico, inicia-se a investigação da etiologia da FOI por meio da propedéutica armada. Na investigação inicial, podem-se solicitar hemograma completo, eletrólitos, transaminases, função renal e hepática, fosfatase alcalina, exames de urina e urocultura, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa, lactato desidrogenase (DHL) sérica, fator reumatoide, creatina fosfoquinase, eletroforese de proteínas séricas, pesquisa de anticorpos antinucleares e de anticorpos heterófilos, teste cutâneo de tuberculina (PPD) ou ensaio de liberação de interferona-gama (para triagem de tuberculose), sorologia e carga viral para HIV, hemoculturas obtidas de ao menos dois sítios diferentes e coletadas de preferência antes de o paciente receber tratamento com antibióticos, sorologias para hepatites (A, B e C), sorologia para sífilis e radiografia de tórax. Em pacientes imunossuprimidos, há um risco maior de apresentar infecções menos comuns, exigindo investigação mais extensa.

O ecocardiograma, especialmente o esofágico, ganhou respaldo para a investigação de FOI com a validação dos “critérios de Duke” para endocardite. A tomografia computadorizada de abdome pode ser útil na investigação de abscessos ou hematomas ocultos nesses pacientes. Além disso, achados de linfadenopatia abdominal podem compreender um indício de linfoma ou de um processo granulomatoso. Já a tomografia computadorizada do tórax é sensível para a identificação de nódulos secundários à infecção fúngica, micobacteriana ou malignidade. O achado de adenopatia hilar ou mediastinal pode significar um linfoma, histoplasmose ou sarcoidose.

Os estudos de medicina nuclear, como a cintilografia com tecnécio e a tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG-PET), são bastante sensíveis na detecção de focos de inflamação em uma avaliação de corpo inteiro, no entanto não auxiliam na identificação etiológica da afecção. Ainda não existe evidência científica suficiente para determinar o custo-benefício de incluir tais exames na rotina da investigação de FOI. Mesmo assim, muitos autores e serviços de saúde já os introduzem em seus protocolos e fluxogramas tendo como base estudos retrospectivos.

O Doppler venoso de membros inferiores possibilita a investigação de trombose venosa profunda nessa localização, afecção que pode ser causa de FOI. Alguns autores sugerem biopsia de artéria temporal no caso de pacientes com mais de 50 anos em que as demais causas mais comuns de FOI tenham sido excluídas em razão da significativa prevalência de arterite temporal nos indivíduos dessa faixa etária.

Na suspeita de neoplasia como origem da febre, além dos exames de imagem de tórax, abdome e pelve, a biopsia de medula tem papel importante, uma vez que a maioria das neoplasias que causam febre tem origem no sistema reticuloendotelial (linfomas e leucemias).

Muitas vezes, as biopsias de linfonodos suspeitos revelam o diagnóstico etiológico e devem ser feitas preferencialmente de forma excisional. É preciso levar em conta que as cadeias linfonodais cervicais

posteiros, epitrocleares, supraclaviculares, hilares, mediastinais e retroperitoneais costumam fornecer resultados mais específicos que as cadeias cervicais anteriores, axilares e inguinais. Quanto aos casos nos quais se opta por biopsia hepática para a investigação da FOI, 9 a 17% têm o diagnóstico etiológico elucidado pelo exame. Todavia, 0,06 a 0,32% dos pacientes biopsiados evoluem com complicações secundárias ao procedimento, que podem ser fatais.

TRATAMENTO

O tratamento com antipiréticos tem o intuito de aliviar o desconforto do paciente, reduzindo artralgias, mal-estar, cefaleia e outros comemorativos adjuntos à febre. Contudo, o uso contínuo e indiscriminado desses medicamentos pode mascarar os sintomas e sinais que acompanham a febre, dificultando o processo de investigação etiológica. O tratamento empírico com antibióticos ou com outras terapias direcionadas também pode interferir na apresentação de algumas doenças e negativar provas diagnósticas, devendo, portanto, ser adiado até o término da investigação, sempre que possível.

A maioria das doenças que se apresentam como FOI raramente progride de forma rápida, não havendo a necessidade de terapia de urgência. No entanto, se doenças de grande morbidade forem suspeitadas, é necessário realizar os testes diagnósticos da maneira mais ágil possível para não retardar o início da terapia empírica. Exemplos de situações que devem ser tratadas com maior urgência são quadros associados ao SNC leptospirose, tuberculose, endocardite e arterite temporal com acometimento da visão.

PROGNÓSTICO

Com o avanço tecnológico dos exames laboratoriais e dos exames de imagem, raramente não se chega ao diagnóstico dos pacientes com FOI. Esses casos indefinidos costumam apresentar bom prognóstico, com baixa taxa de mortalidade (3,2% em 5 anos) e, por vezes, resolução espontânea do quadro febril após alguns meses.

BIBLIOGRAFIA

- Benseñor IM, Atta JA, Martins MA. Semiologia clínica. São Paulo: Sarvier; 2009.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhoff TS, Ritchter C et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine. 2007;86:26.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff ASM, de Geus-Oei LF, Rijnders AJ et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34:694.
- Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. Amer J Med Sci. 2015;128:1138
- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: re-examined and redefined. In: Remington JS, Swartz MN, editores. Current Clinical Topics in Infectious Diseases. Boston: Blackwell Science; 1991. pp. 35.
- Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, Avni T, Paul M, Leibovici L et al. 18F-FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. QJM. 2015;108:289.
- Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. Am J Med Sci. 2012;344(4):307-16.
- Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. Arch Intern Med. 1996;156:618.
- Konecny P, Davidson RN. Pyrexia of unknown origin in the 1990s: time to redefine. Br J Hosp Med. 1996;56:21.
- Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med. 2003;163(5):545-51.
- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine. 1961;40:1.
- Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, Wacker J, Schmidt D, Manger B et al. The value of 18F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. Ann Rheum Dis. 2018;77:70.
- Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. Scand J Infect Dis. 2006;38:632.

7

Hepatoesplenomegalia

Danilo Luiz Marques de Carvalho • Natália Fernanda de Vasconcellos Bacellar

INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão vulnerável a agressões de diversas etiologias, porém, por ter uma grande reserva funcional, muitas vezes o impacto clínico é inicialmente mascarado. As doenças do fígado podem ser primárias, como no caso das neoplasias primárias, ou secundárias, como nas causas infecciosas extra-hepáticas ou acometimento metastático do órgão. A hepatomegalia surge em razão do aumento do número de hepatócitos, por infiltração celular, por dilatação das vias biliares ou aumento do espaço vascular.

O baço constitui um órgão do sistema reticuloendotelial com grande envolvimento nos quadros inflamatórios e infecciosos, e que, diferentemente do fígado, é menos suscetível a distúrbios primários, sendo na maioria das vezes acometido por patologias subjacentes de diversas etiologias. Os mecanismos que envolvem a esplenomegalia são infiltração, hipertrofia celular, hematopoese extramedular, congestão, processos imunológicos e infecciosos.

ANAMNESE E EXAME FÍSICO

A anamnese do paciente com hepatoesplenomegalia deve ser minuciosa, visto que há uma ampla possibilidade de diagnósticos diferenciais. É importante obter o maior número de informações ajudando a direcionar o examinador na investigação complementar.

A idade e o sexo podem ter relação com seu diagnóstico, visto que algumas doenças apresentam incidência diferente em determinadas faixas etárias e sexo.

Deve-se pesquisar a naturalidade e a procedência do paciente, assim como informações sobre viagens recentes, já que muitas doenças são endêmicas de determinadas regiões. A profissão tem importância, pois doenças ocupacionais e condições de trabalho expõem os indivíduos a patógenos específicos. Hábitos de vida, histórico de transfusões de hemoderivados e ingestão de medicamentos e outras substâncias (inclusive drogas ilícitas, suplementos alimentares, ervas, fitoterápicos) também podem nortear a investigação. Deve-se sempre checar a situação vacinal do paciente e os antecedentes pessoais.

Ao realizar o exame físico específico do fígado, por meio da percussão e da palpação, pode-se suspeitar da hepatomegalia, mas as técnicas de imagem mostram-se mais eficazes para determinar a textura e o tamanho do órgão.

A técnica mais utilizada é a percussão na linha hemiclavicular, porém não se trata de um método confiável para determinar o tamanho do fígado. Na palpação, a borda do fígado pode ser dolorosa em pacientes com hepatite ou insuficiência cardíaca e irregular naqueles com cirrose ou neoplasias, porém mesmo examinadores experientes não conseguem avaliar de modo confiável a consistência hepática.

No exame físico, geralmente o baço não é palpável, mas, em algumas situações, pode sê-lo sem indicar esplenomegalia: crianças, adolescentes e astênicos. As técnicas mais utilizadas no exame físico são a palpação abdominal e a percussão do espaço de Traube, embora apresentem muita variabilidade entre examinadores e sua acurácia dependa do tamanho do baço, da experiência do examinador e da constituição física do indivíduo examinado. Caso o examinador tenha se convencido da esplenomegalia por meio do exame físico, técnicas adicionais de imagem não são necessárias para confirmação, ainda que possam ser válidas para documentar o tamanho exato do órgão e sua evolução ao longo do processo patológico.

No exame físico, além da avaliação da hepatoesplenomegalia, outras manifestações podem ser fundamentais para obter um diagnóstico. É importante observar sinais vitais (febre, taquicardia, sinal de Faget), icterícia, alterações cutâneas (rash, equimoses, petéquias, spiders, manchas de Janeway, nódulos de Osler, nódulos reumatoideos), adenomegalias, sopros cardíacos, circulação colateral e sinais de artrite etc.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Algumas técnicas de imagem podem ser utilizadas para determinar a hepatomegalia. A ultrassonografia, apesar de se tratar de um exame operador-dependente, tem boa acurácia para determinar o tamanho do fígado quando realizada com o paciente em posição adequada. Pode-se utilizar também tomografia computadorizada e ressonância magnética, sendo a primeira mais empregada rotineiramente para avaliar o

volume hepático, pois a mensuração é feita por meio de algoritmos matemáticos que tornam seus resultados mais fidedignos.

A ultrassonografia comprehende o padrão-ouro para medir o baço, podendo também se utilizar tomografia computadorizada e PET-CT. Para cada técnica, utilizam-se cálculos específicos que determinam se há esplenomegalia. Na ultrassonografia, o baço é considerado normal quando seu comprimento é menor que 13 cm ou sua espessura menor ou igual a 5 cm.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Na síndrome de hepatoesplenomegalia, diversos diagnósticos diferenciais e apresentações clínicas são possíveis. Quadros de hepatoesplenomegalia associados à febre corroboram hipóteses diagnósticas de infecções ou doenças malignas proliferativas.

As hepatomegalias agudas, quando acompanhadas de febre e linfadenopatia periférica, caracterizam outra síndrome, conhecida como síndrome da mononucleose infecciosa. Podem também vir acompanhadas de exantema.

A esplenomegalia pode ser causada por infecções, estados congestivos de hipertensão portal, transtornos linfo-hematológicos, condições inflamatórias, doenças autoimunes, doenças de depósito e neoplasias (primárias ou secundárias). Os diagnósticos diferenciais na hepatoesplenomegalia incluem:

- Causas infecciosas: brucelose, legioneloses, escarlatina, tularemia, leptospiroses, doença de Lyme, bartoneloses, febre tifoide, histoplasmose, paracoccidioidomicose, rubéola, sarampo, mononucleose, HIV agudo, citomegalovírus, eritema infeccioso, exantema súbito, toxoplasmose, rickettsioses, psitacose, pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* (forma grave), Chagas agudo, tripanossomíase, leishmaniose visceral, malária, esquistossomose, febre de Lassa, febre de Marburg, ebola, hepatites virais agudas, dengue, febre amarela, febre conjuntival por adenovírus, sífilis, doença causada por herpes simples, doença de Castleman e sarcoma de Kaposi
- Causa inflamatória: sarcoidose
- Causas reumatológicas e autoimunes: síndrome de Gianotti-Crosti e artrite reumatoide juvenil
- Doenças hematológicas: anemia hemolítica autoimune, crioglobulinemia mista essencial, síndrome mielodisplásica na infância, leucemias, linfomas, mielofibrose com metaplasia mieloide, trombocitemia essencial, policitemia vera e macroglobulinemia de Waldenström
- Doenças genéticas: síndrome de febre recorrente hereditária, síndrome hemofagocítica familiar, doença granulomatosa crônica, hiperlipoproteinemia familiar, betatalassemia, lipodistrofia generalizada congênita e doença do depósito de glicogênio
- Doença de depósito: amiloidose, doença de Gaucher e mucopolissacaridoses
- Outras: síndrome hemofagocítica reacional, lipodistrofia adquirida, estenose tricúspide, porfiria hepática e síndrome de Budd-Chiari.

INVESTIGAÇÃO

Deve se basear inicialmente nos dados cuidadosamente coletados na anamnese, seguidos das alterações encontradas no exame físico, para que se criem hipóteses diagnósticas e se solicitem exames complementares adequados.

Os exames laboratoriais inicialmente solicitados são as provas infecciosas, provas inflamatórias e sorologias. Quando há forte suspeição de um diagnóstico, deve-se solicitar exames mais específicos direcionados à hipótese, como dosagem de autoanticorpos, testes genéticos etc.

Métodos de imagem são úteis, em geral primeiro solicitando-se ultrassonografia de abdome, com possibilidade de complementar com estudo de Doppler e tomografia computadorizada. A Figura 7.1 apresenta sugestão para investigação de hepatomegalia.

Para o diagnóstico das causas de esplenomegalias, devem-se inicialmente excluir os estados congestivos de hipertensão portal, realizar análise de sangue periférico visando a encontrar alterações sugestivas de neoplasias hematológicas, doenças hematológicas não malignas e parasitemias. Na suspeição de doenças autoimunes, deve-se pesquisar autoanticorpos. Caso esses resultados não sejam elucidativos, solicitam-se mielograma e cultura de medula. Se, ainda assim, não se obtiver um diagnóstico, pode se tornar necessária a biopsia esplênica percutânea (imunofluorescência, imunofenotipagem, culturas para fungos, bactérias, micobactérias e *Leishmania*). Pacientes com adenomegalias associadas ao quadro também podem ser submetidos à biopsia por aspiração ou excisional.

Nos pacientes assintomáticos em que não se chega a um diagnóstico, a conduta é expectante, com acompanhamento do caso periodicamente. Já nos pacientes sintomáticos, deve-se avaliar a realização de esplenectomia para elucidação diagnóstica.

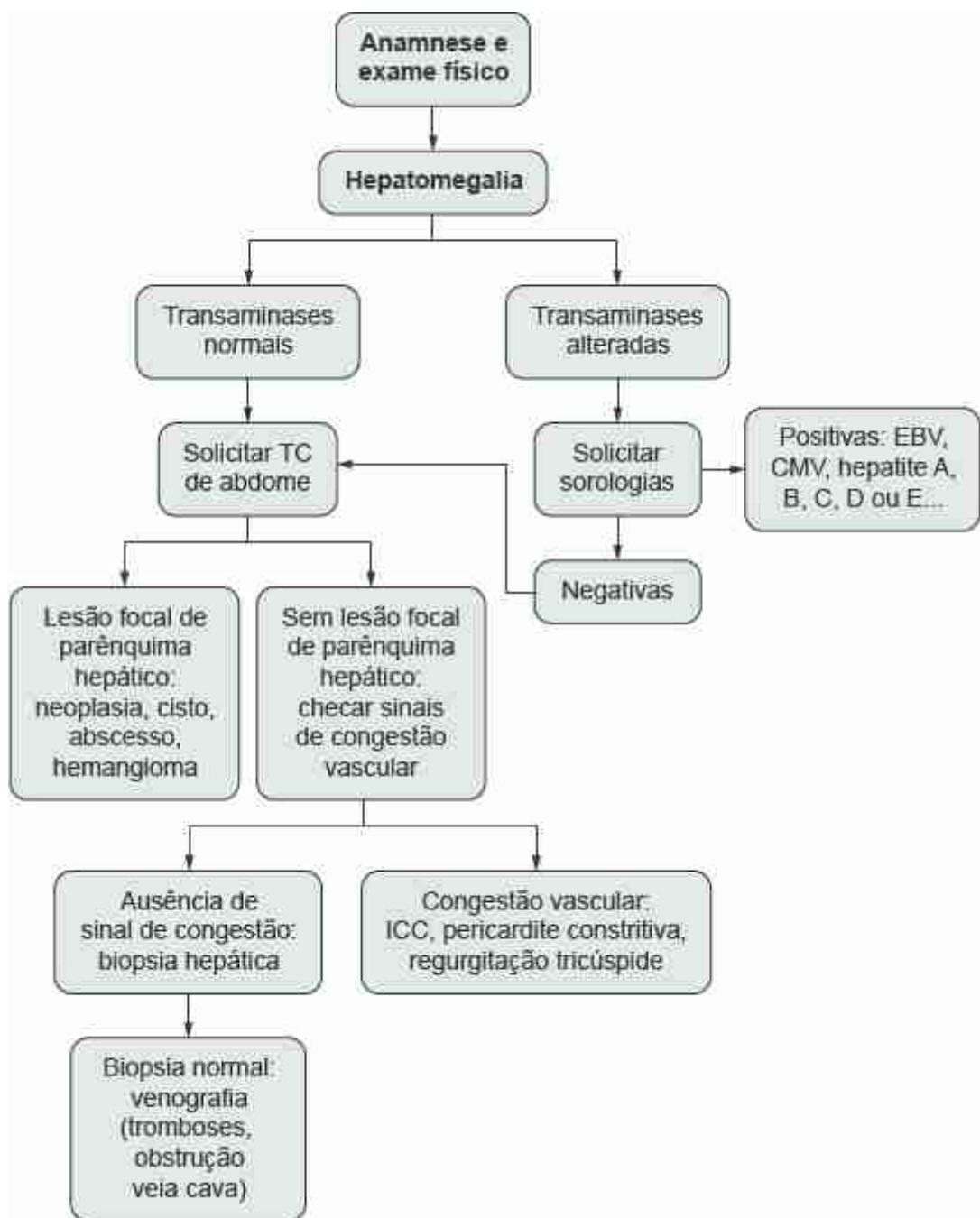


Figura 7.1 Diagnóstico das hepatomegalias. TC: tomografia computadorizada; EBV: vírus Epstein-Barr, CMV: citomegalovírus, ICC: insuficiência cardíaca congestiva. Adap-tada de Ferri, 2010.

BIBLIOGRAFIA

- Bezerra AS, D'Ippolito G, Faintuch S, Szejnfeld J, Ahmed M. Determination of splenomegaly by CT: is there a place for a single measurement? *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:1510.
- Biselli PJ, Atta JA. Diagnóstico sindrômico. *Rev Med.* 2005;84(3-4):95-101.
- Downey MT. Estimation of splenic weight from ultrasonographic measurements. *Can Assoc Radiol J.* 1992;43:273.
- Ferri F. 2010 Ferri's clinical advisor. St. Louis: Elsevier Mosby; 2010.
- Fishman D, Isenberg DA. Splenic involvement in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;27:141.
- Gupta K, Dhawan A, Abel C, Talley N, Attia J. A re-evaluation of the scratch test for locating the liver edge. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:35.
- Karlo C, Reiner CS, Stolzmann P, Breitenstein S, Marincek B, Weishaupt D et al. CT- and MRI-based volumetry of resected liver specimen: comparison to intraoperative volume and weight measurements and calculation of conversion factors. *Eur J Radiol.* 2010;75:e107.

- Kratzer W, Fritz V, Mason RA, Haenle MM, Kaechele V, Roemerstein Study Group. Factors affecting liver size: a sonographic survey of 2080 subjects. *J Ultrasound Med.* 2003;22:1155.
- Picardi M, Martinelli V, Ciancia R, Soscia E, Morante R, Sodano A et al. Measurement of spleen volume by ultrasound scanning in patients with thrombocytosis: a prospective study. *Blood.* 2002;99:4228.
- Rocha E, Nunes LC, Quites LV, Oliveira LL de, Marriel ML, Ferreira MCT et al. Diagnóstico diferencial da hepatoesplenomegalia em pacientes HIV positivo. *Rev Med Minas Gerais.* 2011;21(4 Supl 6):S1-S143.
- Rodeghiero F, Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol.* 2012;158:16.
- Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu; 2009.

INTRODUÇÃO

O termo “icterícia”, derivado do grego *ikteros*, designa a coloração amarelada de pele, escleras, mucosas e tecidos profundos que decorre do aumento dos níveis séricos das bilirrubinas. A icterícia pode configurar o resultado do excesso de liberação de precursores da bilirrubina na circulação, da redução de sua captação, do metabolismo ou clareamento hepáticos ou da obstrução do trato biliar.

A concentração normal de bilirrubinas varia entre 0,3 e 1 mg/dl no plasma, sendo 90% dela ligada à albumina, em sua forma não conjugada (indireta). A icterícia se torna clinicamente aparente quando os níveis de bilirrubina superam 2 mg/dl e pode persistir mesmo após a sua normalização.

FISIOLOGIA E METABOLISMO

A bilirrubina é formada a partir da degradação das porfirinas que contêm ferro, principalmente a hemoglobina. Ao final do tempo de sobrevida de um eritrócito, suas membranas, progressivamente mais frágeis e inflexíveis, sofrem ruptura nos sinusoides esplênicos e a hemoglobina neles contida é então liberada. Essa hemoglobina é fagocitada pelo sistema reticuloendotelial, principalmente pelos macrófagos hepáticos, sendo, então, desdoblada em globina e heme.

O heme, por sua vez, é quebrado, liberando ferro livre e núcleos pirrólicos (anéis porfirínicos). Tais anéis são oxidados em biliverdina, que é, então, reduzida em bilirrubina livre (indireta ou não conjugada). A bilirrubina livre liga-se à albumina plasmática e é carreada até o fígado, sendo conjugada em bilirrubina direta pela ação da UDP-glucoronil-transferase. Por fim, é excretada para os canalículos biliares, alcançando o intestino pelas vias biliares.

ETIOLOGIA

A icterícia é classificada em três tipos: pré-hepática, intra-hepática ou pós-hepática.

A icterícia pré-hepática resulta da deposição predominante de bilirrubina indireta, sendo associada a condições como hemólise e reabsorção de hematomas. Na icterícia intra-hepática, pode haver elevação discreta da bilirrubina indireta, como na Síndrome de Gilbert (quando existe redução do processo de conjugação) e no hipertireoidismo; contudo, mais frequentemente, há marcada elevação da bilirrubina direta, como no caso das hepatites virais, da hepatite alcoólica, da hepatite autoimune e da colangite biliar primária.

A obstrução do trato biliar por litíase, neoplasias intra (colangiocarcinoma, implantes metastáticos) e extra-hepáticas (tumores periampulares, linfoma), estenoses benignas ou mesmo por obstrução parasitária (*Ascaris lumbricoides*) resulta na icterícia pós-hepática, frequentemente acompanhada de acolia fecal e colúria. As principais causas de hiperbilirrubinemia indireta e direta são:

- Hiperbilirrubinemia indireta:
 - Hemólise (anemia hemolítica autoimune, anemia hemolítica microangiopática)
 - Deseritropose (destruição intramedular de hemácias malformadas)
 - Estresse (sepse)
 - Redução da captação hepática
 - Redução da conjugação (síndrome de Gilbert)
- Hiperbilirrubinemia direta:
 - Inflamação de parênquima hepático (hepatites virais, alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica, autoimune, lesão hepática por drogas e toxinas)
 - Obstrução biliar (litíase, maligna, parasitária, estenoses benignas)
 - Insuficiência hepática
 - Isquemia hepática
 - Distúrbios hereditários (síndrome de Dubin-Johnson).

AVALIAÇÃO CLÍNICA | ANAMNESE E EXAME FÍSICO

A avaliação do paciente icterico deve começar por uma anamnese detalhada e pelo exame físico. Em geral, essa avaliação não é uma emergência médica, porém, em algumas situações, a icterícia pode refletir quadros de hemólise maciça, colangite infecciosa ou falência hepática aguda, quadros de maior gravidade com indicação de internação hospitalar.

Os antecedentes patológicos do paciente devem sempre ser pesquisados. Anemia crônica, doença hepática, uso de medicações, fitoterápicos ou drogas de uso recreativo (inclusive álcool), aspectos epidemiológicos (viagens recentes) e exposição a substâncias tóxicas precisam ser avaliados para que a investigação prossiga de maneira racional e ordenada.

Os sintomas associados frequentemente auxiliam na avaliação dos diagnósticos diferenciais. Febre e dor (especialmente no quadrante superior direito do abdome) são sugestivas de colangite aguda. Sintomas prodromicos, como anorexia, mal-estar e mialgias, podem constar nas hepatites virais – a história vacinal e a exposição sexual e a alimentos e água contaminada devem ser avaliadas. A dor no quadrante superior direito do abdome associada à acolia fecal e à colúria sugere obstrução das vias biliares.

O exame físico de um profissional habilitado detecta icterícia. Outros sinais podem ser observados, como o sinal de Courvoisier (vesícula palpável, causada por obstrução extra-hepática geralmente de etiologia maligna), sinais de insuficiência hepática crônica ou hipertensão portal (ascite, circulação colateral, telangiectasias, eritema palmar, ginecomastia), entre outros.

AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

A avaliação laboratorial deve ser guiada pela suspeita clínica. O passo inicial consiste na dosagem sérica das bilirrubinas e um exame simples de urina. A ausência de anormalidade sugere pseudoicterícia, sendo a pigmentação decorrente da ingestão excessiva de betacarotenos.

Bilirrubinas na urina e elevação da bilirrubina direta devem direcionar a investigação para as anormalidades hepáticas. A avaliação laboratorial inclui a dosagem das aminotransferases [aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)] e das enzimas canaliculares [fosfatase alcalina e gama-glutamiltransferase (gama-GT)] além de hemograma completo. A avaliação inicial da árvore biliar deve ser feita preferencialmente por ultrassonografia de abdome, que, apesar de sua baixa sensibilidade, está amplamente disponível e tem baixo custo. Pode-se complementar essa avaliação com outros métodos (como ressonância magnética, com protocolo de colangioressonância). A avaliação da função hepática com dosagem da albumina sérica e tempo de protrombina é desejável.

Havendo evidência de lesão hepatocelular, solicitam-se as sorologias para hepatites virais. Em casos selecionados, a pesquisa de anticorpos para doenças autoimunes e dos níveis séricos de ferro, ferritina e transferrina também deve ser realizada.

Se o exame de urina for normal e houver elevação da bilirrubina indireta, a pesquisa de hemólise é mandatória – a elevação de desidrogenase láctica e dos reticulócitos e a queda da haptoglobina sugerem hemólise. A história de episódios prévios de icterícia assintomática associada a estresse físico ou jejum prolongado é sugestiva de síndrome de Gilbert.

TRATAMENTO

Dependerá, fundamentalmente, da causa da icterícia. Nos quadros de hemólise, o fator precipitante deve ser identificado e retirado/tratado – suspensão de drogas, tratamento de doenças autoimunes ou de outras condições desencadeantes.

As hepatites virais têm indicações específicas de tratamento farmacológico, que fogem ao escopo deste capítulo. No caso da hepatite alcoólica, é preciso verificar sua gravidade e avaliar a indicação de corticoterapia. Medicações responsáveis por lesão hepática e icterícia devem ser suspensas ou substituídas.

Quando possível, fatores obstrutivos da árvore biliar devem ser retirados (tumores, cálculos) ou uma via alternativa de drenagem da bile estabelecida, seja por via cirúrgica (confecção de derivação biliodigestiva), seja pela colocação de drenos biliares por meio de radiointervenção.

BIBLIOGRAFIA

Benseñor IM, Atta JA, Martins MA. Semiologia clínica. São Paulo: Sarvier; 2002.

Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Diagnostic approach to the adult with jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-adult-with-jaundice-or-asymptomatic-hyperbilirubinemia>. Acesso em: 2 fev. 2018.

9

Linfadenopatia

Vinícius de M. Campos • Natália Luz de Aquino •
Clayton de C. Coelho

INTRODUÇÃO

Linfadenopatia é definida pela alteração do tamanho (> 1 cm) ou da consistência de um ou mais linfonodos.

Consideram-se alterados linfonodos palpáveis supraclaviculares, poplíticos, ilíacos e epitrocleares maiores que 5 mm, os quais ocorrem por inflamação ou neoplasia. Trata-se de uma condição frequente na prática clínica ambulatorial, consistindo, geralmente, em uma alteração benigna. Na atenção primária, a prevalência de malignidades é de 1,1%, enquanto em centros de referência chega a 40 a 60%.

Quanto à etiologia, as linfadenopatias podem ser classificadas como neoplásicas, infecciosas, autoimunes/inflamatórias, iatrogênicas, hereditárias e idiopáticas.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Em geral, história clínica e exame físico cuidadosos ajudam a identificar a causa mais provável de linfadenopatia, sem a necessidade de exames adicionais. Em alguns casos, é possível solicitar exames complementares para confirmar o diagnóstico.

História

Devem ser avaliados os seguintes aspectos:

- Idade: as chances de malignidade aumentam com a idade; o risco é maior principalmente acima de 50 anos
- Duração: se menor que 2 semanas, a causa é, provavelmente, benigna; maior que 4 semanas pode indicar infecção crônica, colagenose ou neoplasia; se maior que 12 meses, sem mudança de tamanho, há baixa probabilidade de ser neoplásica (linfoma Hodgkin de baixo grau e linfoma Hodgkin indolente estarão acompanhados de sinais sistêmicos)
- Histórico familiar: pode indicar causas hereditárias, como síndrome de Li-Fraumeni ou doenças de depósito lipídico
- Fatores de risco para neoplasias: tabagismo, uso de álcool, exposição à radiação.

Além disso, pesquisar sintomas de infecção e outros sinais constitucionais, exposições ambientais e ocupacionais, se o paciente viajou recentemente, teve contato com animais, qual o estado imunológico, se houve imunizações recentes e se usa medicações, como:

- Alopurinol
- Atenolol
- Captopril
- Carbamazepina
- Ouro
- Hidralazina
- Penicilinas
- Fenitoína
- Quinidina
- Sulindaco
- Primidona (Mysoline®, Primid®)
- Pirimetamina (Daraprim®)
- Sulfametoxazol-trimetoprína (Bactrim®).

Causas incomuns da linfadenopatia incluem hiperplasia linfoide angiofolicular (doença de Castleman), histiocitose, doença de Kawasaki, linfadenite de Kikuchi, doença de Kimura, sarcoidose, pneumoconiose

(beliriose, silicose), doenças de depósito.

Exame físico

Deve-se realizar exame físico de todas as cadeias linfáticas, com enfoque nas adenomegalias e em seus padrões de drenagem (Figura 9.1).

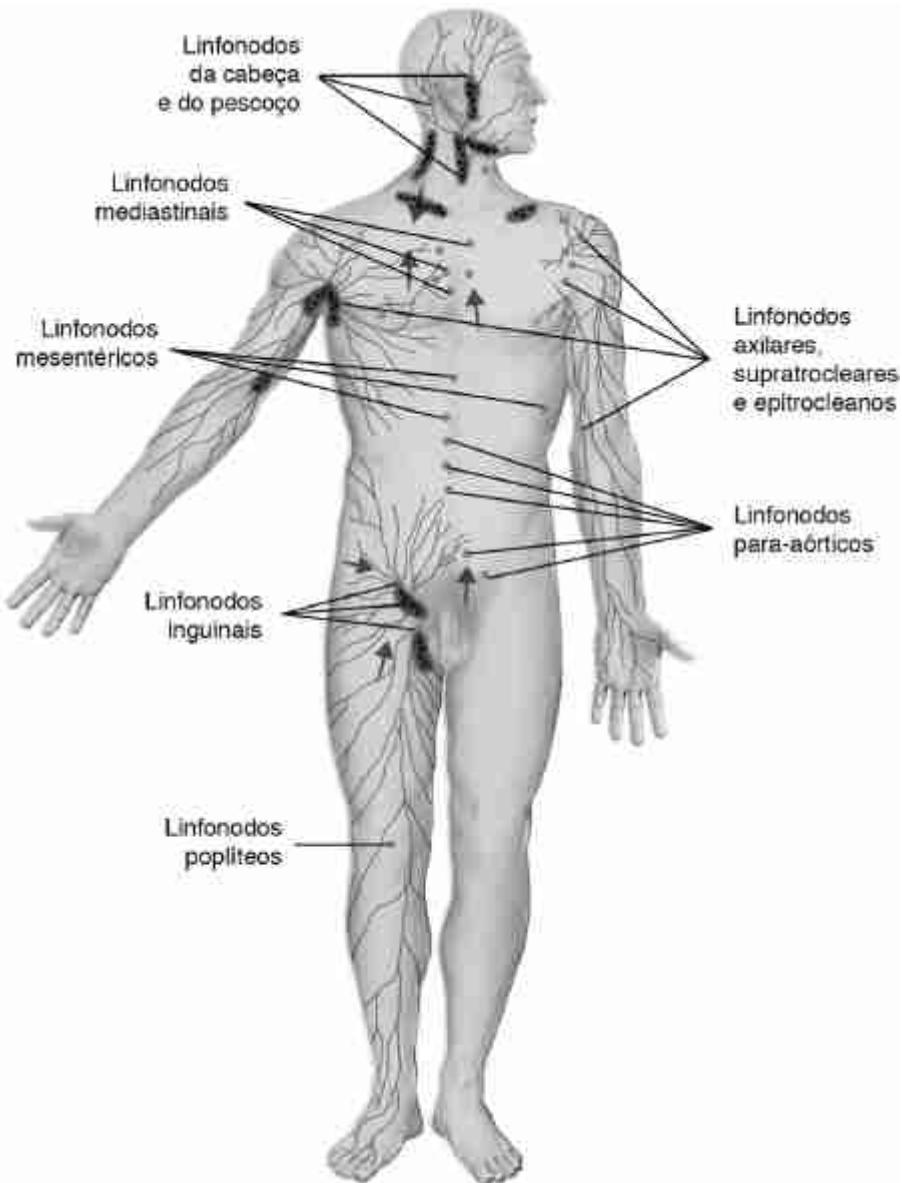


Figura 9.1 Anatomia do sistema linfático superficial e profundo. Os padrões de drenagem podem indicar o diagnóstico anatômico.

No exame da pele, linhas eritematosas ou história de trauma podem indicar doença infecciosa. Esplenomegalia raramente é associada à linfadenopatia, porém ocorre na síndrome de mononucleose, leucemias linfocíticas, linfoma, sarcoidose, colagenose e tuberculose.

Devem-se avaliar as características dos linfonodos, como tamanho, consistência, mobilidade e distribuição. Linfonodos indolores, duros (principalmente como pedra), irregulares, fixos e coalescentes têm alta probabilidade de malignidade.

Linfadenopatia dolorosa e de consistência elástica é inespecífica, podendo indicar inflamação, hemorragia ou necrose. As linfadenopatias podem ser localizadas ou generalizadas, conforme mostra a Figura 9.2.

Linfadenopatia localizada

Há diferentes tipos de linfadenopatia, de acordo com sua localização:

- Cabeça e pescoço: pode ser de causa infecciosa (comum em crianças; autolimitada). Quando persistente, costuma ser confundida com neoplasia, deve-se suspeitar de micobactéria não tuberculosa (MNT), doença da arranhadura do gato, linfadenite de Kikuchi, sarcoidose e doença de Kawasaki

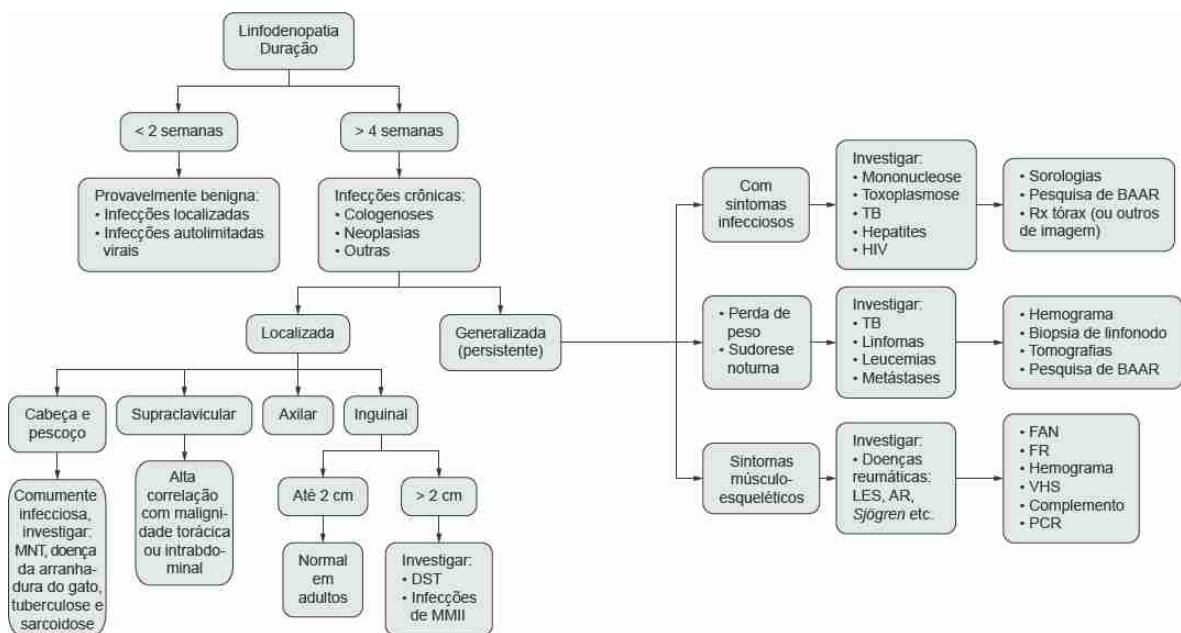


Figura 9.2 Algoritmo para investigação e diagnóstico diferencial das linfadenopatias.

- Supraclavicular: tem alta probabilidade de malignidade torácica ou intra-abdominal. Estudos encontraram 34 a 40% desses pacientes com malignidade
- Axilar: pode estar relacionada com infecções ou lesões dos membros superiores. Na ausência destas, tem alta suspeita de malignidade. Tumores que provocam metástases axilares são de mama, pulmão, tireoide, estômago, colorretal, pâncreas, ovário, rins e pele (melanoma). Implantes de silicone podem promover linfadenopatia por reação inflamatória
- Epitroclear (linfonodos > 5 mm): geralmente neoplásicos (linfoma, melanoma), infecções de membros superiores, sarcoidose e sífilis secundária
- Inguinal: linfonodos de até 2 cm podem surgir em adultos saudáveis (mais comuns naqueles que andam descalços ao ar livre, principalmente nas regiões tropicais). Suspeitar de doença sexualmente transmissível (DST), infecções dos membros inferiores. Raramente associado a linfomas. Na suspeita de malignidades, carcinomas espinocelulares e melanoma de pênis e vulva.

Linfadenopatia generalizada

Define-se pelo aumento de dois ou mais linfonodos de regiões anatômicas distintas. Pode indicar doenças sistêmicas significativas, autoimunes e metástases. Entre as causas benignas, têm-se as doenças virais auto-limitadas, como mononucleose, e as medicamentosas.

Exames complementares

Laboratoriais

Devem ser solicitados conforme a suspeita, como mostra a Tabela 9.1.

Tabela 9.1 Dados da história para o diagnóstico de linfadenopatia e testes iniciais.

História	Diagnóstico provável	Testes iniciais*
Sintomas de infecção: febre, calafrios, mal-estar, dor de garganta, vômitos, diarreia; conjuntivite; lesões de	Doenças virais, faringite bacteriana ou viral, hepatites, gripe, mononucleose, tuberculose (se exposição), rubéola	Nenhum exame adicional na suspeita de doença auto-limitada Dependendo da suspeita, solicitar

pele; ausência de sinais de alarme		hemograma, sorologias, enzimas hepáticas, culturas e outros testes moleculares Biopsia de linfonodo; ultrassonografia ou tomografia
Tosse subaguda/crônica, febre, perda de peso, sudorese noturna	Tuberculose	PPD, pesquisa de BAAR em escarro, cultura para micobactéria, identificação e teste de sensibilidade; biopsia de linfonodo; exames de imagem conforme necessidade
Sintomas de malignidade: febre, sudorese noturna, perda de peso, linfonodo supraclavicular, poplíteo, ilíaco, hematomas, esplenomegalia	Leucemia, linfoma, metástase de tumor sólido	Hemograma, biopsia de linfonodo ou medula óssea; ultrassonografia ou tomografia
Sintomas B (febre, sudorese noturna e perda de peso > 10% em 6 meses)	Linfoma	Idem malignidade
Artralgia, <i>rash</i> , rigidez articular, mialgia, febre, calafrios, fraqueza muscular	Doenças reumatológicas Lúpus eritematoso sistêmico Artrite reumatoide Síndrome de Sjögren Dermatomiosite	Critérios clínicos; hemograma; VHS Anticorpos antinuclear e anti-DNA de dupla fita; complemento sérico Fator reumatoide Teste de Schirmer CK, ENMG, biopsia muscular
Transfusão sanguínea recente	CMV, HIV	IgM anti-CMV; cultura viral para CMV; anti-HIV 1 e 2
Uso de fármaco intravenoso	HIV, endocardite, hepatite B	Anti-HIV 1 e 2, anti-HBsAg, HBsAg; culturas microbianas
Uso de anticorpos monoclonais ou	Doença do soro ou doença do tipo soro	Hemograma; função renal; urina I;

heterólogos (antiofídico, antiescorpiônico etc.), vacinas ou de outras medicações		complemento sérico; crioglobulinas
Dados epidemiológicos		
Comportamento sexual de alto risco/lesões genitais	HIV, sífilis, herpes, cancro mole, CMV, hepatite B	Manejo sindrômico de úlcera genital/corrimento ou testes/sorologias específicas
Contato com gato	Doença da arranhadura do gato	Diagnóstico geralmente é clínico; biopsia, se necessário
	Toxoplasmose	IgM e IgG
	Esporotricose	Sorologias/testes específicos; exames de imagem
Carne mal passada/crua	Toxoplasmose, antraz, brucelose	Sorologias/testes específicos conforme diretrizes
Coelhos, couro, lã, cabelos, peles	Antraz, brucelose, tularemia	
Mineração, alvenaria, metal	Pneumoconioses (silício; belírio)	Diagnóstico é clínico
Veterinários, pescadores, açougueiros, cozinheiros e tratadores de animais	Erisipeloide	Baciloscopy; cultura microbiana; biopsia
Viagens recentes, picadas de insetos	De acordo com a epidemiologia local	Sorologias específicas

*Considerar história clínica e epidemiológica e disponibilidade de exames.

BAAR: bacilo álcool-ácido-base resistente; VHS: velocidade de hemossedimentação; CK: creatinoquinase; ENMG: eletroneuromiografia; CMV: citomegalovírus.

Estudos de imagem

A American College of Radiology recomenda ultrassonografia como exame de imagem de escolha para investigação em menores de 14 anos e a tomografia computadorizada (TC) para maiores de 14 anos (opinião de especialistas).

- Ultrassonografia Doppler colorida: diferencia linfadenopatia reacional de maligna nas doenças superficiais por meio da sua arquitetura
- Radiografia ou TC de tórax: avaliam linfonodos hilares ou mediastinais, bem como doenças pulmonares (sarcoidose, tuberculose, infecções fúngicas sistêmicas, câncer de pulmão, linfoma)
- TC ou linfagiografia abdominal/pélvica: linfadenite mesentérica, tuberculose, linfoma, tumores de células germinativas e câncer de próstata.

Exames anatopatológicos

Punção aspirativa por agulha fina e *core biopsy*

Podem ser usadas para triagem, para diferenciar malignidade e na investigação de casos inexplicados. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é rápida, minimamente invasiva e segura, porém não substitui a biopsia excisional (não é confiável para diagnóstico de linfoma porque não acessa a arquitetura do linfonodo; imuno-histoquímica aumenta a especificidade para diagnóstico de linfomas). Tem sensibilidade de 85 a 95% e especificidade de 98 a 100%, com raros falso-positivos.

Biopsia excisional aberta

Indicada para um diagnóstico mais preciso ou para pacientes que não desejam se submeter a procedimentos adicionais. Selecionar o maior, mais suspeito e mais acessível linfonodo (menor rendimento nos inguinais, por geralmente apresentar hiperplasia reacional, e maior nos supraclaviculares).

BIBLIOGRAFIA

- Brown JR, Skarin AT. Clinical mimics of lymphoma. *Oncologist*. 2004;9(4):406-16.
- Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016;94(11):896-903.
- Habermann TM, Steensma DP. Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(7):723-32.
- Kozuch P, Grossbard ML. Lymphadenopathy. In: Clinical hematology and oncology. New York: Churchill Livingstone; 2003. p. 213-20.
- Seidel HM, Dains JE, Ball JW. Mosby: guia de exame físico. Rio de Janeiro. Elsevier; 2007.

10

Náuseas e Vômito

Matheus Crivelin Zanatta •
André Castanho de Almeida Pernambuco

INTRODUÇÃO

Náusea é a sensação desagradável e difusa de vontade de vomitar. Pode ser provocada por alterações hidreletrolíticas, ingestão de alimentos contaminados ou venenosos, distúrbios vestibulares (cinetose), ter origem no sistema nervoso central (SNC), entre outros.

Pode acometer até 85% das gestantes e 18,5% dos pacientes em pós-operatório. A incidência de apresentação em pronto-socorro não é bem estabelecida, porém constitui queixa frequente dos pacientes, seja de forma isolada, seja associada a outras doenças. O correto reconhecimento da etiologia permite o estabelecimento da terapêutica mais adequada.

AVALIAÇÃO INICIAL

Baseia-se na anamnese detalhada, visando a identificar não somente a causa do problema, mas também suas possíveis complicações [p. ex., desidratação e distúrbios hidreletrolíticos (DHE)]. Deve-se identificar características das náuseas e do vômito, como horário de início, fatores desencadeantes, fatores de melhora, frequência dos sintomas, comorbidades e medicamentos prévios, bem como outras queixas associadas. Para pacientes do sexo feminino, em idade fértil, avaliar a possibilidade de gravidez, principalmente se os sintomas forem mais importantes no período matutino.

EXAME FÍSICO

Pode auxiliar nas hipóteses de casos mais graves, como meningite, aumento da pressão intracraniana e insuficiência cardíaca (IC), e nas causas básicas, como desidratação. Exames complementares não devem ser solicitados rotineiramente, mas têm papel nas seguintes situações:

- Refratariidade a tratamentos prévios: endoscopia digestiva alta (EDA), enterografia por tomografia computadorizada (êntero-TC)
- Mulheres em idade fértil: BHCG
- Suspeita de DHE: eletrólitos séricos, gasometria arterial
- Suspeita de doenças graves (abdome agudo obstrutivo etc.): radiografia, protocolo de abdome agudo, fundoscopia, TC de crânio.

TRATAMENTO

Depende da origem dos sintomas, conforme apresentado na Tabela 10.1. Para tratamento não farmacológico, recomendam-se:

Tabela 10.1 Origem dos sintomas, principais causas e propostas terapêuticas para o tratamento de náuseas e vômito.

Origem dos sintomas	Principais causas	Proposta terapêutica (por ordem de prioridade)
Medicamentoso	Quimioterápicos	1ª opção: 5-HT3 (profilaxia e terapêutica). Se refratário, associar: D2
	Opioides	1ª opção: D2. Se refratário, associar: 5-

	Hipoglicemiantes orais	HT3 → H1 → M1
	Anti-hipertensivos	
	Betabloqueadores	
	Antagonistas do canal do cálcio	
	Diuréticos	
	Anticoncepcionais orais	
	Antibióticos/antivirais	
	Anticolinérgicos	
	Nicotina	
	Anti-inflamatórios	
	Antidepressivos	
	Digitálicos	
	Hipervitaminose	
Infeccioso	GECA (viral ou bacteriana)	1ª opção: D2. Se refratário, associar: 5-HT3 → H1 → M1
	Bacteriemia	
	Sepse	
	Meningite	
	Otites	1ª opção: H1. Se refratário, associar: M1
Distúrbios metabólicos	Uremia	1ª opção: D2. Se refratário, associar: 5-HT3 → H1 → M1
	Cetoacidose diabética	
	Hipertireoidismo	
	Hiper/hipoparatireoidismo	
Distúrbios do trato gastrintestinal	Doença do refluxo gastresofágico	1ª opção: D2. Se refratário, associar: 5-HT3 → H1
	Gastroparesia	
	Síndrome do intestino irritável	
	Pancreatite	
	Doença de Crohn	
	Neoplasias	

Outras causas	Pós-operatório	1 ^a opção de profilaxia: 5-HT3. Se refratário, associar: D2 → H1 1 ^a opção de tratamento: D2. Se refratário, associar: 5-HT3 → H1
	Distúrbios vertiginosos	1 ^a opção de profilaxia: M1. Se refratário, associar: H1 1 ^a opção de tratamento: H1. Se refratário, associar: M1
Outras causas	Dor	1 ^a opção: D2. Se refratário, associar: 5-HT3 → H1
	Distúrbios de ansiedade	
	Migrânea	
	Infarto agudo do miocárdio	
	Descompensação de insuficiência cardíaca	
	Náuseas perimenstruais	
Gestação		1 ^a opção: dimenidrato + piridoxina. Se refratário, associar: metoclopramida* → ondansetrona**

D2: antagonista dopaminérgico; 5-HT3: antagonista serotoninérgico; M1: anticolinérgicos; H1: anti-histamínico.

* Até a 12^a semana.

** Após a 12^a semana, em virtude do risco de desenvolvimento de fissura palatina e malformações cardíacas.

- Evitar alimentos gordurosos
- Fracionar refeições em pequenas porções
- Manter euolemia
- Fazer controle rigoroso da glicemia (em diabéticos)
- Mudar a apresentação do sulfato ferroso (grávidas).

Se necessário, o tratamento farmacológico deve ser feito conforme apresentado na Tabela 10.2.

Tabela 10.2 Tratamento farmacológico de náuseas e vômitos.

Medicamentos	Dose inicial	Dose máxima
Antagonista dopaminérgico		
Metoclopramida	10 mg VO	10 mg 4/4 h
Clorpromazina	10 mg VO	25 mg 4/4 h

Haloperidol	0,5 mg VO	1 mg 6/6 h
Antagonista serotoninérgico		
Ondansetrona	8 mg VO	8 mg 3/3 h (não exceder 16 mg/dose)
Anti-histamínicos		
Dimenidrato	50 mg VO	100 mg 4/4 h (não exceder 400 mg/dia)
Meclizina	25 mg VO	50 mg 12/12 h
Cinarizina	25 mg VO	75 mg 8/8 h
Anticolinérgicos		
Escopolamina	10 mg VO	20 mg 6/6 h
Benzodiazepínicos (indicados se houver ansiedade associada ao quadro; não devem ser usados em monoterapia)		
Lorazepam	Dose recomendada: 0,5 a 2 mg a cada 6 h VO	
Alprazolam	Dose recomendada: 0,5 mg a cada 8 h VO	
Dexametasona	Dose recomendada: 10 mg no primeiro dia, 4 mg/dia nos dias subsequentes	
Corticosteroide		
Dexametasona	Dose recomendada: 10 mg no primeiro dia, 4 mg/dia nos dias subsequentes (pós-QT, obstrução intestinal maligna, refratariedade a tratamentos prévios). Não deve ser usada em monoterapia	

Obs.: Antes de alcançar a dose máxima, recomenda-se optar por associar outro fármaco, preferencialmente de classe medicamentosa diferente.

BIBLIOGRAFIA

- American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2001;120:261.
- Cao X, White PF, Ma H. An update on the management of postoperative nausea and vomiting. *J Anesth*. 2017; 31:617.
- Duarte G, Cabral ACV, Vaz JO, Moraes Filho OB. Êmese da gravidez. São Paulo: Febrasgo; 2018.
- Eberhart LH, Morin AM, Wulf H et al. Patient preferences for immediate postoperative recovery. *Brit J Anaesth*. 2002;89:760-761
- Furyk JS, Meek R, McKenzie S. Drug treatment of adults with nausea and vomiting in primary care. *BMJ*. 2014;349:g4714.
- Herrell HE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2014;89:965.
- Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Patorno E et al. Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. *JAMA*. 2018;320(23):2429-37.
- Metz A, Hebbard G. Nausea and vomiting in adults--a diagnostic approach. *Aust Fam Physician*. 2007; 36:688.
- Patti CAM, Vieira JE, Bensenor FEM. Incidência e profilaxia de náuseas e vômitos na recuperação pós-anestésica de um hospital-escola terciário. *Rev Bras Anestesiol*. 2008;58(5):462-9.
- Scorza K, Williams A, Phillips JD, Shaw J. Evaluation of nausea and vomiting. *Am Fam Physician*. 2007;76:76.
- Singh P, Yoon SS, Kuo B. Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9:98.

Pedro Rafael Del Santo Magno •
Lucas F. Theotonio dos Santos

INTRODUÇÃO

Define-se perda de peso involuntária a redução de 5% de massa corporal em um período de 6 a 12 meses, sem que tenham sido tomadas medidas com esse objetivo (p. ex., mudança de hábitos alimentares ou prática de atividade física).

Excluem-se dessa definição pacientes com diagnóstico prévio de alguma patologia que a justifique (p. ex., câncer diagnosticado previamente ao emagrecimento).

Estima-se que até 20% dos pacientes com mais de 65 anos apresentam o quadro em algum momento da vida, aspecto relacionado com a diminuição da funcionalidade e o aumento de mortalidade. Em virtude de seu amplo diagnóstico diferencial e do grande impacto no prognóstico do paciente, a perda de peso involuntária representa um desafio diagnóstico de grande importância.

ETIOLOGIA

Pode-se dividir o diagnóstico diferencial em causas neoplásicas, orgânicas não neoplásicas e psiquiátricas, sendo as causas neoplásicas mais relacionadas com a idade, o tabagismo e a alteração laboratorial. A etiologia da perda involuntária de peso compreende:

- Malignidade (19 a 36%): gastrintestinal, pâncreas, pulmão, linfoma
- Desconhecida (6 a 28%)
- Doença psiquiátrica (9 a 24%): depressão e desordens alimentares
- Doença gastrintestinal (9 a 19%): úlcera péptica, doença inflamatória intestinal, doença celíaca
- Doença endocrinológica (4 a 11%): hipertireoidismo, diabetes, insuficiência adrenal
- Cardiopulmonar (9 a 10%): caquexia pela insuficiência cardíaca ou por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
- Doença relacionada com o álcool (8%)
- Doenças infecciosas (4 a 8%): HIV, hepatites virais, tuberculose, doença fúngica crônica
- Doença neurológica (7%): demência, esclerose lateral amiotrófica
- Doença reumatológica (7%): artrite reumatoide, vasculite de células gigantes
- Doença renal (4%): caquexia da doença renal crônica.

Efeitos adversos a medicações também podem acarretar perda de peso e não ser valorizados. Medicamentos conseguem alterar o paladar (alopurinol, espironolactona, inibidor da enzima conversora de angiotensina), causar anorexia (anticonvulsivantes, antipsicóticos, digoxina), boca seca (anticolinérgicos, clonidina, diuréticos de alça) e náuseas e vômitos (metformina, antidepressivos tricíclicos, antibióticos).

Uma ferramenta para verificar causas de perda de peso em pacientes idosos consiste no mnemônico dos 9 D:

- Demência
- Dentição
- Depressão
- Disfagia
- Drogas
- Diarreia
- Doenças (agudas ou crônicas)
- Disfunção (inabilidade funcional)

- Disgeusia (diminuição do senso do paladar).

AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação de um paciente com perda de peso não intencional começa com a anamnese e o exame físico. Nem sempre o paciente terá um peso basal para usar como referência, podendo, assim, ser utilizadas outras ferramentas, como mudança das vestimentas ou relato de um familiar.

Sintomas associados à perda de peso são capazes de guiar a abordagem diagnóstica. Febre e fadiga podem apontar para infecção, doenças autoimunes, neoplasias ou doenças da tireoide. Disfagia pode estar associada desde a má conservação dentária até distúrbios esofágicos. Dor abdominal ou alteração do padrão intestinal remete a neoplasia gastrintestinal ou doença ulcerosa péptica. Perda de peso com apetite normal ou aumentado aponta para síndrome de má absorção e doenças endócrinas.

É necessário averiguar antecedente patológico do paciente, incluindo doenças crônicas não compensadas (insuficiência cardíaca, DPOC, doença renal crônica) e uso abusivo de substâncias, como álcool e cigarro, além de drogas ilícitas, como cocaína e anfetaminas. Não menos importante, a busca ativa de sintomas de depressão e demência pode guiar o diagnóstico, tendo em vista que essas patologias podem ter a perda de peso como o único sintoma que a família reconhece no paciente. A Figura 11.1 apresenta um algoritmo para avaliar pacientes com perda de peso involuntária.

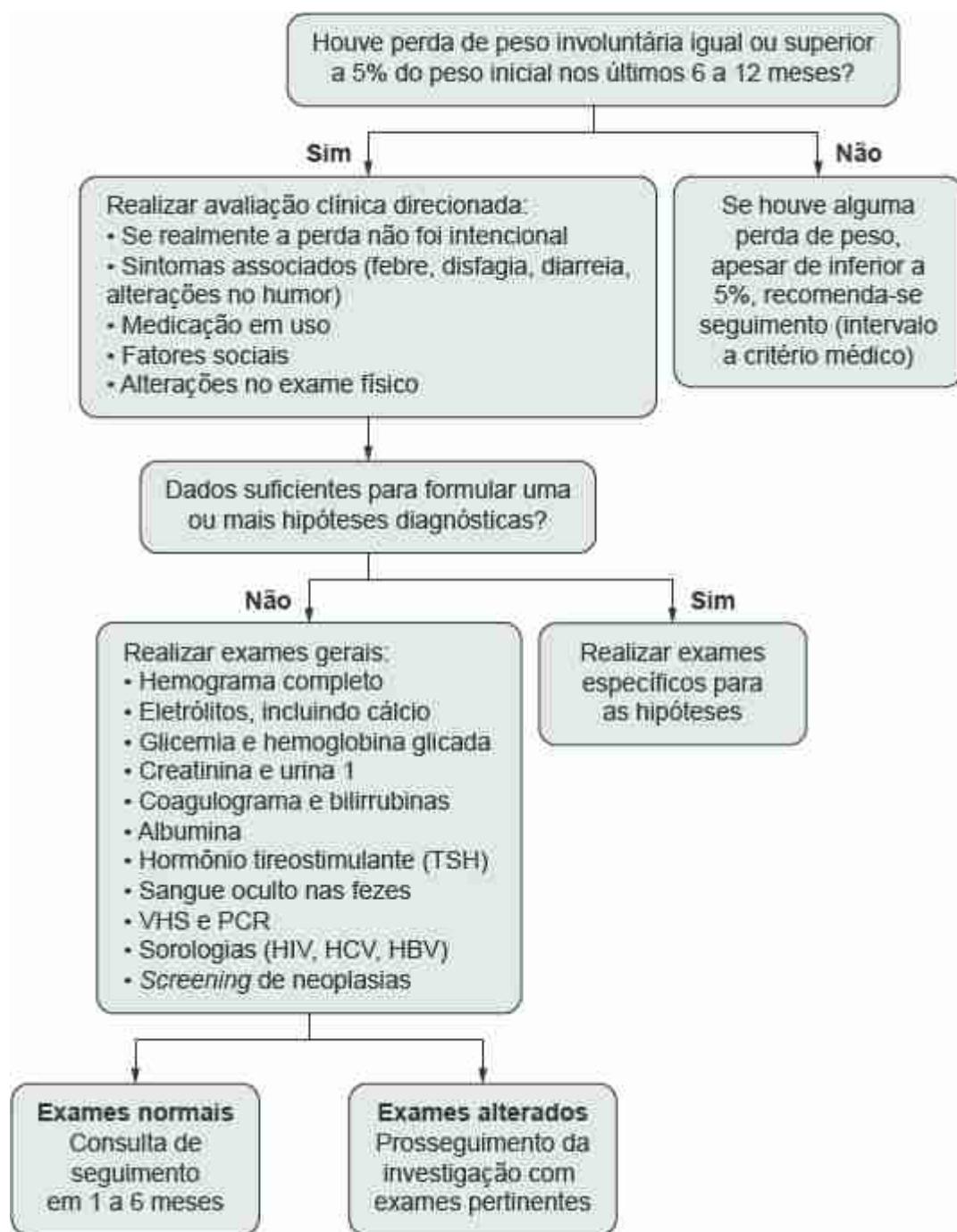


Figura 11.1 Algoritmo para avaliação de pacientes com perda de peso involuntária.

BIBLIOGRAFIA

- Alhurani RE, Vassilaki M, Aakre JA, Mielke MM, Kremers WK, Machulda MM et al. Decline in weight and incident mild cognitive impairment: Mayo Clinic Study of Aging. *JAMA Neurology*. 2016;73(4):439-46.
- Bosch X, Monclús E, Escoda O, Guerra-García M, Moreno P, Guasch N et al. Unintentional weight loss: clinical characteristics and outcomes in a prospective cohort of 2677 patients. *PloS One*. 2017;12(4):e0175125.
- Gaddey HL, Holder K. Unintentional weight loss in older adults. *Am Fam Physician*. 2014;89(9):718-22.
- Wong CJ. Involuntary weight loss. *Medical Clinics*. 2014;98(3):625-43.

Bruna Moreira Lima Rocha + Danielle Silva de Almeida Philipp

INTRODUÇÃO

Hemoptise consiste na expectoração sanguinolenta proveniente do trato respiratório. E a tosse é o mecanismo de defesa do organismo responsável pelo *clearance mucociliar* de elementos produzidos em excesso. O sangue da árvore brônquica inferior normalmente induz a tosse.¹

Em relação à gravidade, a hemoptise é maciça quando ocorre expectoração de mais de 100 a 600 mL em 24 h ou que ameace a vida, e não maciça quando há menos de 200 mL de escarro sanguinolento por dia.^{1,2}

ETIOLOGIA

Em países subdesenvolvidos, a tuberculose ainda representa a causa mais comum, enquanto naqueles desenvolvidos bronquite, bronquiectasia, câncer e pneumonia necrosante são os responsáveis pela maioria dos casos.³ Certas causas de hemoptise tendem mais a ser massivas, enquanto outras raramente o são.⁴ As principais etiologias de hemoptise e tosse incluem:

- Vias respiratórias: neoplasia, bronquite, bronquiectasias, trauma de via respiratória, corpo estranho, fístula broncovascular, pneumonia, tuberculose, micetomas (aspergilose/infecções fúngicas, abscesso pulmonar e doenças parasitárias)
- Parênquima pulmonar: leptospirose, inalação de cocaína, contusão pulmonar, vasculite (granulomatose com poliangiti), lúpus eritematoso sistêmico, doença de Behçet, síndrome de Goodpasture e hemossiderose pulmonar idiopática
- Vascular: embolia pulmonar, malformação arteriovenosa, pseudoaneurisma de artéria pulmonar, doença de Dieulafoy, doença pulmonar veno-oclusiva, telangiectasia brônquica
- Cardíaca: insuficiência cardíaca, estenose mitral, doença cardíaca congênita, medicações anticoagulantes e antiplaquetárias e endocardite em câmaras direitas
- Iatrogênica: cateter de artéria pulmonar, biopsia, broncoscopia, erosão de tubo orofaríngeo e tratamento com bevacizumabe
- Outras: idiopática; distúrbios da coagulação e endometriose torácica (hemoptise catamenial).

DIAGNÓSTICO

Anamnese

A história do paciente é importante para diferenciar hemoptise de hematêmese (Tabela 12.1), tentar localizar o sítio do sangramento e possibilitar o diagnóstico diferencial.^{1,2} De maneira padronizada, devem ser identificados nesse momento: a natureza do evento (maciça ou não maciça, primeiro evento ou recorrência, doença pulmonar prévia); fatores de risco para infecção e malignidade; doença cardíaca; vasculites; collagenoses; distúrbios da coagulação; e medicações.⁵ A quantidade ou a frequência do sangramento não se correlacionam com o diagnóstico ou a incidência de câncer.²

Tabela 12.1 Diferenças entre hemoptise e hematêmese.

Característica	Hemoptise	Hematêmese
História	Doença pulmonar	Náuseas, vômito
	Asfixia	Doença gástrica, hepática
Escarro	Espumoso	Raramente espumoso
	Coagulado	Em borra de café
	Vermelho vivo ou rosáceo	Amarromzado, preto

Laboratório	pH alcalino Macrófagos e neutrófilos	pH ácido Restos alimentares
-------------	---	--------------------------------

Exame físico

O médico deve se atentar para o aspecto da expectoração, assim como para os sinais vitais (temperatura, frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, oximetria, peso, altura), sinais de caquexia, cianose, equimose, telangectasias e sinais de sangramento de via respiratória superior (oral ou nasal). Também é importante examinar as cadeias linfonodais (cervical, supraclavicular e axilar).

O exame cardíaco é necessário, incluindo pesquisa de estase jugular, sons cardíacos anormais e edema. Procurar massas abdominais ou congestão hepática.^{2,5}

Diagnóstico de hemoptise não maciça e maciça

A Figura 12.1 ilustra a avaliação inicial do paciente que apresenta hemoptise não maciça.

A pesquisa laboratorial abrange hematócrito, hemoglobina e coagulograma. Os exames laboratoriais secundários investigam a possibilidade de doença autoimune ou vasculite, pela determinação de anticorpos específicos [anticorpo citoplasmático antineutrófico citoplasmático (c-ANCA); citoplasma antineutróflico perinuclear anticorpo (p-ANCA); anticorpo antinuclear (ANA); anticorpo contra desoxirribonucleico de cadeia dupla (anti-DNA)].

Radiografia de tórax constitui o exame de imagem inicial, porém, tomografia de tórax *multislice* ou de alta resolução pode ser solicitada diante de sua facilidade e alta disponibilidade. Se a radiografia de tórax ou a tomografia computadorizada *multislice* não identificar a causa da hemoptise, a broncoscopia deve ser solicitada. A hemoptise maciça com risco de vida não deve ser diagnosticada e manejada fora do hospital ou em um hospital pequeno. Em vez disso, é preciso transferir o paciente imediatamente para um centro com os conhecimentos necessários em broncoscopia, radiologia/endovascular, terapia intensiva e cirurgia.⁵

Os fatores de risco que aumentam a probabilidade de encontrar câncer de pulmão na broncoscopia incluem sexo masculino, idade acima de 40 anos, história de tabagismo com carga tabágica acima de 40 maços-ano e duração da hemoptise por mais de 1 semana. A broncoscopia é diagnóstica para lesões endobrônquicas centrais e possibilita visualização direta do sangramento. Também possibilita biopsia endobrônquica e lavado broncoalveolar que ajudam no diagnóstico, além de tratamento direto em casos de sangramento contínuo.^{2,4,5}

TRATAMENTO

A avaliação diagnóstico-terapêutica de hemoptise maciça está resumida na Figura 12.2.

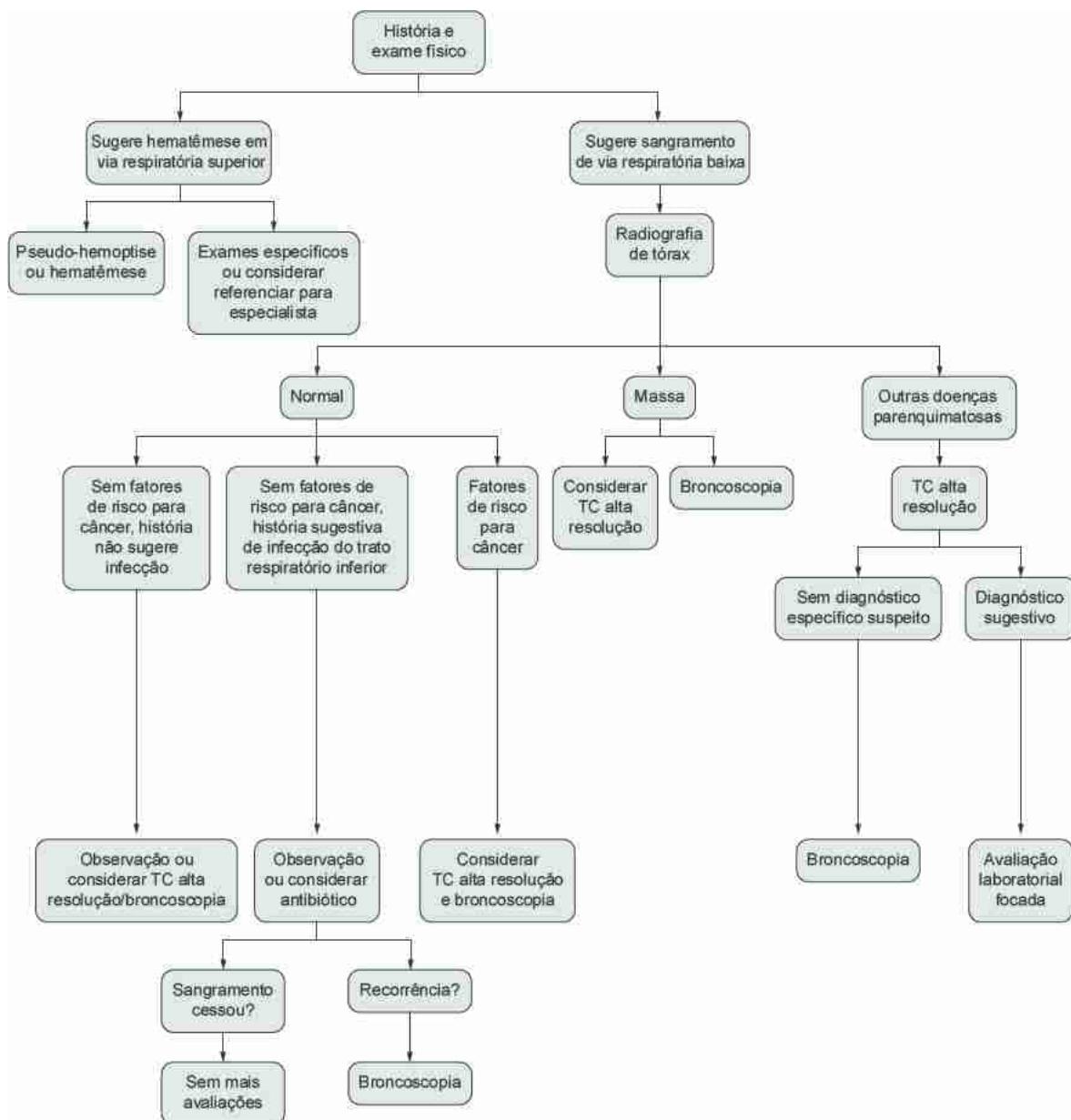


Figura 12.1 Algoritmo para avaliação de hemoptise não macia. Adaptada de Harrison e Braunwald, 2001.⁶

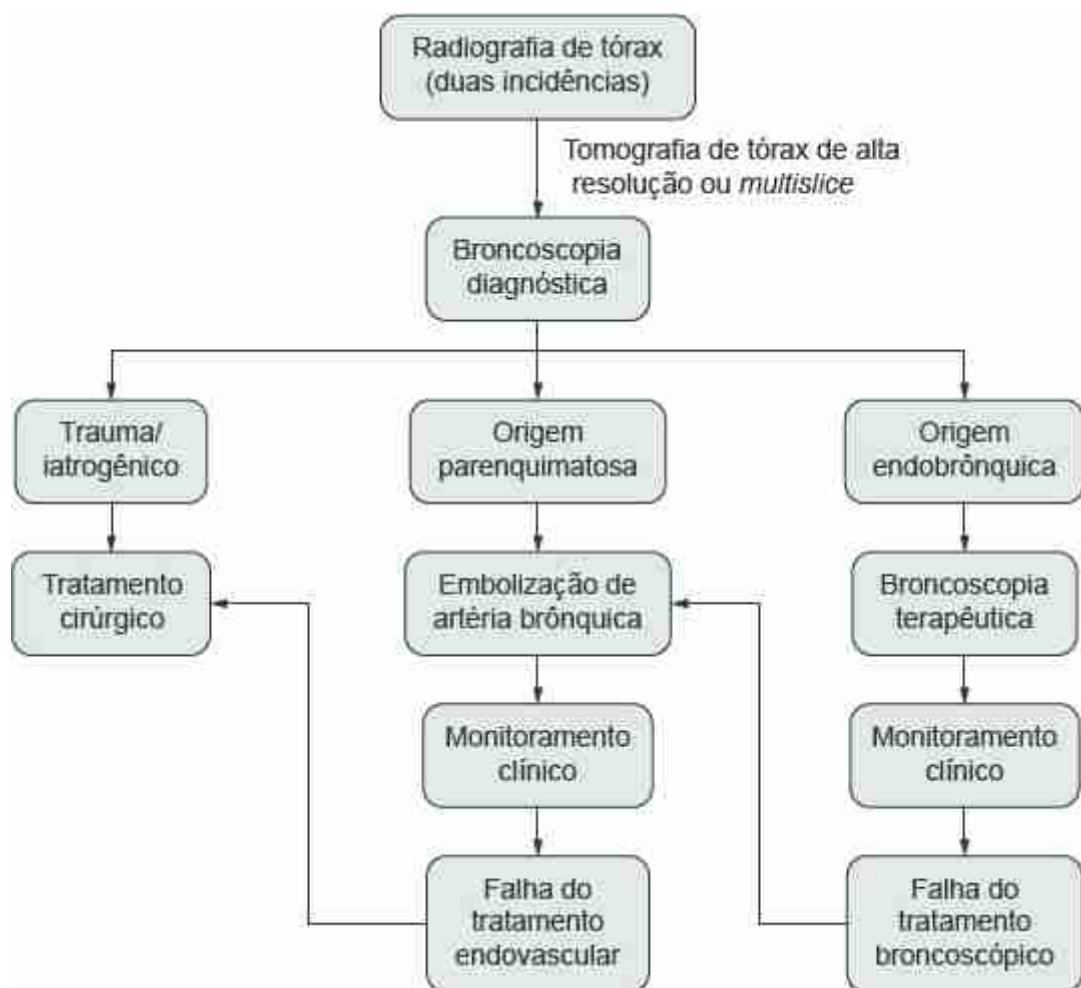


Figura 12.2 Algoritmo para avaliação de hemoptise maciça. Adaptada de Ittrich et al., 2017.⁵

Abordagem inicial

Os alvos são a estabilização clínica do paciente, garantir via respiratória potente e controlar o sangramento. Deve-se lembrar que a principal causa de morte em pacientes com hemoptise maciça é a asfixia por sangue na via respiratória.

A hemoptise não maciça pode frequentemente ser tratada em regime conservador, visando ao tratamento da patologia subjacente (p. ex., tratamento da infecção). Além disso, o sangramento pode cessar com a correção dos distúrbios de coagulação, caso presentes, particularmente durante algum tratamento anticoagulante.^{5,7}

Alguns estudos de hemoptise de etiologia variável ou em fibrose cística mostraram que a hemoptise pode ser controlada por tratamento antifibrinolítico com ácido tranexâmico.^{5,7}

Broncoscopia

Método diagnóstico e terapêutico que possibilita, ao mesmo tempo, identificar a fonte de sangramento e realizar o tratamento endoscópico e o isolamento pulmonar para proteger o pulmão não afetado. Nos últimos anos, muitas técnicas broncoscópicas foram relatadas para gerenciar hemorragias significativas com uma taxa de sucesso interessante.^{4,8} Manter a patência da via respiratória é a prioridade.⁴

Entre as técnicas disponíveis e com evidência de sucesso terapêutico endobrônquico, estão lavagem com solução salina gelada, agentes vasoconstritores (análogos da vasopressina), tamponamento com balão (cateter de Fogarty), hemostasia tópica com uso de celulose regenerada oxidada (derivada da celulose insolúvel em água, reconhecida por suas propriedades hemostáticas e cicatrizantes), cola biocompatível (n-butil cianoacrilato), stents endobrônquicos, injeção da combinação fibronogênio-trombina, fotocoagulação por laser, coagulação com plasma de argônio e válvulas endobrônquicas.

Isolamento pulmonar

Seus objetivos consistem em impedir que o sangue do pulmão acometido entre no pulmão normal e, consequentemente, manter a ventilação e a oxigenação do paciente. A primeira manobra é girar o paciente para o lado do sangramento. As posições Trendelenburg e Trendelenburg invertida também podem ser úteis conforme a posição da fonte de sangramento.

O posicionamento nem sempre é suficiente para controlar o sangue no pulmão sangrante e não configura uma solução prática, portanto o isolamento pulmonar por intubação seletiva ou com tubo duplo-lúmen pode ser necessária para casos de hemoptise grave.^{4,9}

Tratamento endovascular

A arteriografia com embolização pode ser indicada em casos de hemoptise persistente, mesmo após broncoscopia, em pacientes sem condições clínicas ou quando da indicação para abordagem cirúrgica. O objetivo da embolização da artéria brônquica consiste na redução da pressão de perfusão arterial sistêmica nas artérias brônquicas da área afetada, a fim de interromper o sangramento.⁵

Aspergiloma costuma cursar com hemoptise recorrente.¹⁰ Se a hemoptise persistir após a embolização da artéria brônquica, deve-se investigar artérias brônquicas aberrantes e colaterais transpleurais. Se, mesmo assim, ainda não for encontrado local de sangramento, deve-se investigar a circulação arterial pulmonar para excluir aneurismas da artéria pulmonar (p. ex., aneurisma de Rasmussen em tuberculose cavernosa) e malformações da artéria pulmonar como fonte da hemoptise.¹¹ Dois efeitos colaterais pós-procedimento são disfagia e dor torácica. Pode ocorrer mielite por isquemia da medula espinal.⁵

Tratamento cirúrgico

A cirurgia permanece indicada no sangramento de tumores necrosantes, na tuberculose cavernosa, no aspergiloma refratário, em casos de insucesso da terapia endovascular e, em circunstâncias especiais, como lesão vascular pulmonar traumática ou iatrogênica. Sempre que possível, a cirurgia deve representar um procedimento eletivo após tratamento hemostático multidisciplinar, identificação da causa do sangramento e definição da extensão necessária da ressecção.⁵

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bidwell JL, Pachner R. Hemoptysis: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2005;72(7):1253-60.
2. Pereira CAC, Holanda MA. Medicina respiratória. São Paulo: Atheneu; 2013.
3. Casey JD, Englert JA, Katz JT, Miller AL, Loscalzo J. An unexpected expectoration. N Eng J Med. 2018;378(9):853-8.
4. Gagnon S, Quigley N, Dutau H, Delage A, Fortin M. Approach to hemoptysis in the modern era. Can Respir J. 2017;2017:1565030.
5. Ittrich H, Bockhorn M, Klose H, Simon M. The diagnosis and treatment of hemoptysis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(21):371-81.
6. Harrison TR, Braunwald E. Cough and hemoptysis. In: Harrison's Principles of internal medicine. 15. ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
7. Prutsky G, Domecq JP, Salazar CA, Accinelli R. Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. Cochrane Database Syst Rev. 2012;18(4):CD008711.
8. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. Respiration. 2010;80(1):38-58.
9. Campos JH, Hallam EA, Van Natta T, Kernstine KH. Devices for lung isolation used by anesthesiologists with limited thoracic experience: comparison of double-lumen endotracheal tube, univent torque control blocker, and arndt wire-guided endobronchial blocker. Anesthesiology. 2006;104(2):261-6.
10. Fernando HC, Stein M, Benfield JR, Link DP. Role of bronchial artery embolization in the management of hemoptysis. Arch Surg. 1998;33(8):862-6.
11. Ferris EJ. Pulmonary hemorrhage: vascular evaluation and interventional therapy. Chest. 1981;80(6):710-4.

Victor Rebelo Procaci • Fabricio Porto

INTRODUÇÃO

Tontura é um termo inespecífico, que pode se referir a uma variedade de condições, incluindo vertigem, pré-síncope, desequilíbrio ou outros sintomas difíceis de serem caracterizados.^{1,2}

Vertigem consiste em uma ilusão de movimento do próprio corpo ou do ambiente, que pode ser causada por disfunção do sistema vestibular, periférica ou central. Desequilíbrio se caracteriza por instabilidade em ortostase ou durante a marcha, secundário a disfunção vestibular, proprioceptiva, visual, motora, entre outras causas. E pré-síncope é um termo utilizado pra indicar os sintomas que ocorrem antes da perda de consciência na síncope, provocados pela hipoperfusão cerebral global. Além dessas condições, pacientes com distúrbios psiquiátricos podem expressar como tontura uma gama de sintomas vagos (“sensação de cabeça leve”, “balançando”, “flutuando”, “zonzo”).²⁻⁵

Tontura é uma queixa frequente na prática clínica – até 20% dos pacientes que procuram um clínico geral sofrem de algum tipo.⁶ Um estudo realizado na cidade de São Paulo mostrou que esse sintoma afeta 42% da população adulta, sendo mais comum em mulheres (1,67:1). A vertigem foi mais frequente na faixa etária mais jovem e o desequilíbrio aumentou em relação direta com a idade.⁷ Em torno de 40% dos pacientes com tal queixa apresentam transtorno vestibular periférico, 10% lesão vestibular central em tronco encefálico, 15% transtorno psiquiátrico e 25% outros distúrbios, englobando pré-síncope e desequilíbrio. Os 10% restantes não chegam a um diagnóstico. Em idosos, as causas centrais podem chegar a 20% dos casos.¹

O ponto fundamental da abordagem de um paciente com queixa de tontura consiste em definir se o sintoma tem origem periférica ou central, visto que as causas periféricas costumam ser benignas, enquanto as centrais podem necessitar de tratamento de emergência.⁸

ABORDAGEM CLÍNICA

Na avaliação inicial, é importante questionar sobre o início, a duração, a evolução do sintoma, os fatores desencadeantes (ações, movimentos ou situações) e os agravantes, as características mais úteis ao se definir a etiologia da tontura.^{1,4,8}

A anamnese do paciente com tontura deve ser cuidadosa, com o examinador iniciando com perguntas abertas, a fim de ouvir a descrição dos sintomas do paciente e evitando induzi-lo. A partir desse ponto, faz-se necessário destrinchar os sintomas com perguntas mais específicas, por exemplo, um paciente que refere “tontura ao levantar da cama” deve ser questionado sobre as características citadas anteriormente, antecedentes, uso de medicações e, então, com perguntas mais específicas, como “ao levantar, o(a) senhor(a) tem a impressão de que o ambiente está girando ou sente como se fosse desmaiar?”.

Vertigem intermitente, intensa, durando poucos segundos, relacionada com a posição da cabeça é comumente relatada pelos pacientes com vertigem posicional paroxística benigna (VPPB), enquanto quadros súbitos de vertigem, de caráter mais constante e associados a outros sintomas neurológicos sugerem etiologia central. Os quadros vestibulares periféricos, em geral, apresentam vertigem mais grave, associação com náuseas e podem cursar com sintomas auditivos (Tabela 13.1).

Os pacientes também devem ser indagados sobre sintomas auditivos, que, quando presentes, são capazes de sugerir uma etiologia específica (p. ex., perda auditiva associada à vertigem sugere um diagnóstico de doença de Ménière).

A partir da anamnese, o examinador prosseguirá com o exame físico, em busca de dados objetivos que auxiliem no diagnóstico do caso. As manobras que podem ser usadas para tal fim consistem em avaliação do pulso e pressão arterial em posição supina e ortostática, otoscopia, manobra de Dix-Hallpike, exame neurológico com avaliação de nistagmo, reflexo vestíbulo-ocular (RVO), desvio skew, teste do impulso da cabeça, marcha, equilíbrio e teste de Romberg.^{1,4,5,9}

A seguir, são descritas algumas manobras que auxiliam na diferenciação da vertigem periférica e central.

Reflexos vestibulospinais

Hipermetria. Desvio lateral dos membros em relação a um alvo, que pode ser pesquisado no teste dedo-nariz de olhos fechados. Nos casos de vestibulopatia periférica aguda, o desvio ocorrerá sempre para o mesmo

lado, em geral em direção ao labirinto anormal (menos ativo). Em lesões cerebelares, evidenciam-se descoordenação e ataxia dos membros, ipsilateral ao hemisfério acometido.

Teste de Romberg. Tendência à queda para o lado do labirinto anormal.

Teste da marcha de Unterberger-Fukuda. Pede-se ao paciente que marche sem sair do local, com os olhos fechados, durante 1 min. Na vestibulopatia periférica aguda, o paciente gira em direção ao labirinto anormal.

Tabela 13.1 Tontura e vertigem: causas.

Periférica

- Vertigem posicional paroxística benigna
- Neurite vestibular
- Síndrome de Ramsay Hunt
- Doença de Ménière
- Concussão labiríntica
- Fístula perilinfática
- Síndrome de deiscência do canal semicircular
- Síndrome de Cogan
- Otite média

Central

- Migrânea vestibular
- Doença cerebrovascular (acidente vascular encefálico ou ataque isquêmico transitório de tronco encefálico e/ou cerebelo)
- Tumores de fossa posterior
- Malformação de Chiari
- Esclerose múltipla

Outras

- Psiquiátrico
- Induzida por medicação
- Cardiovascular/metabólico
- Hipotensão ortostática

Reflexos vestíbulo-oculares

Teste do impulso da cabeça. Pede-se ao paciente que fixe o olhar no nariz do examinador e são realizados movimentos abruptos e aleatórios da cabeça, girando-a em plano horizontal. A prova é alterada quando ocorre perda da fixação no alvo, seguida de sacada de correção.¹⁰ Essa alteração é evidenciada na vestibulopatia periférica.

Acuidade visual dinâmica. Avalia-se a acuidade visual e, em seguida, repete-se a avaliação da acuidade visual durante agitação rápida da cabeça. Se houver piora da acuidade visual em três ou mais linhas na tabela de Snellen, o teste é positivo e sugere vestibulopatia.

Nistagmo

Em pacientes com tontura, a pesquisa de nistagmo ajudará na definição da topografia da lesão. O sistema vestibular é responsável por manter o olhar fixo, durante a movimentação da cabeça. Pacientes com lesão aguda unilateral do labirinto apresentarão um desvio lento do olhar (fase lenta), seguido de sacada de correção na direção oposta (fase rápida), resultando em uma oscilação rítmica dos olhos. O nistagmo pode ser espontâneo ou provocado. Nas lesões agudas do labirinto, costuma apresentar fase rápida para o lado normal, com aumento da amplitude ao olhar para tal lado. Ocorre inibição importante do nistagmo, durante a fixação visual, em casos de vestibulopatia periférica.

Dados que sugerem nistagmo secundário a lesões centrais são direção vertical, horizontal puro, alternância dos lados da fase rápida e lenta.

Nos pacientes com queixa de tontura ou vertigem posicional, pode-se fazer a pesquisa de nistagmo por meio da manobra de Dix-Hallpike. Coloca-se o paciente sentado, com cabeça girada 45° para um lado e, em seguida, ele é passado para decúbito dorsal com cabeça estendida a 45°, pendente para trás e segura pelas mãos do examinador. O paciente é observado por 30 s, caso não haja nistagmo ou sintoma deflagrado pela manobra, sendo então retornado para a posição inicial. Repetir o teste com a cabeça girada para ambos os lados.

A manobra pode ser positiva em pacientes com lesões periféricas (em geral, VPPB) e centrais, tornando-se importante avaliar o tempo de início do nistagmo, a duração, a fatigabilidade, a direção e a intensidade, descritos na Tabela 13.2.

HINTS

O teste de impulso da cabeça, nistagmo e desvio skew (HINTS) representa outra ferramenta que pode ser usada na diferenciação da síndrome vestibular aguda. Utiliza a avaliação do teste de impulso da cabeça e nistagmo, já discutidas anteriormente, e a de desvio skew, um desalinhamento ocular vertical, geralmente detectado ao se ocluírem alternadamente os olhos. Teste de impulso da cabeça normal, nistagmo alternante e desvio skew são altamente sugestivos de etiologia central.

Tabela 13.2 Características do nistagmo posicional periférico e central após a manobra de Dix-Hallpike.

Características	Lesão periférica	Lesão central
Latência	2 a 20 s	Não
Duração	< 1 min	> 1 min
Fatigabilidade	Repetição da manobra provoca resposta menor	Ausente
Direção	Fixa	Variável
Intensidade	Grave	Leve

Adaptada de Furman e Barton, 2019.⁴

EXAMES COMPLEMENTARES

Considerando que a principal causa de vertigem tem origem periférica, a maior parte dos pacientes não necessitará de exames complementares para o diagnóstico. Entretanto, é importante ressaltar que, no diagnóstico diferencial de tontura e vertigem, alguns testes diagnósticos podem ser úteis, como eletrocardiograma, ecocardiograma, glicemia e dosagem de eletrólitos, principalmente durante a avaliação de pacientes com comorbidades, como hipertensão arterial e diabetes, ou suspeita de cardiopatia, além de exames mais específicos, como ressonância magnética de crânio, eletronistagmografia (ENG), vectoeletronistagmografia, potencial evocado auditivo de tronco encefálico e potencial evocado miogênico auditivo (VEMP).

Neuroimagem

Exames de neuroimagem não devem ser solicitados de rotina, sendo indicados quando há suspeita de vertigem de origem central ou schwannoma do acústico e podem ser negativos, mesmo quando há lesão central. Ressonância magnética em até 48 h do início de isquemia cerebelar pode ser falsamente negativa, casos em que o HINTS aparenta ser mais sensível.¹¹ Pacientes com sinais neurológicos focais devem ser submetidos a exames de neuroimagem, sendo a ressonância magnética melhor que a tomografia computadorizada para avaliação da fossa posterior.

Eletronistagmografia e videonistagmografia

Utilizando eletrodos, por meio da ENG, ou câmeras de vídeo, pela videonistagmografia (VNG), é possível registrar a movimentação ocular e analisar com maior detalhamento a ocorrência de nistagmo espontâneo ou induzido. Dessa forma, após ser submetido a uma série de testes (testes posicionais, provas calóricas, *head impulse test* etc.), o paciente tem um registro de sua movimentação ocular, o que auxilia na diferenciação entre vestibulopatias periféricas e centrais.

Potencial evocado miogênico auditivo

Considerado uma técnica complementar recente da avaliação da função vestibular e otolítica, basicamente se divide em VEMP cervical, que registra a atividade muscular do esternocleidomastóideo ipsilateral após estímulo auditivo, representando a função sacular, e VEMP ocular, que registra a atividade da musculatura extraocular após vibração da cabeça, sendo um representativo da função utricular.

Potencial evocado auditivo de tronco encefálico

Esse exame complementar tem elevada sensibilidade (90 a 95%) para detectar schwannomas do acústico; contudo, é importante notar que alterações nesse teste não são específicas, pois qualquer tipo de perda auditiva neurosensorial alterará o padrão de condução entre a cóclea e o tronco encefálico.

CAUSAS COMUNS DE VERTIGEM DE ORIGEM PERIFÉRICA

Vertigem posicional paroxística benigna

A VPPB pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum entre 50 e 70 anos, normalmente pela entrada nos canais semicirculares de partículas de cálcio (otoconia), aderidas às paredes do sáculo e doutrículo. Nenhuma causa evidente é identificada em um percentual elevado dos pacientes, mas traumatismo cranioencefálico pode constituir uma causa especialmente em pacientes mais jovens.

O diagnóstico é feito pela manobra de Dix-Hallpike, já descrita anteriormente neste capítulo, e o tratamento com o reposicionamento dos otolítos por meio da manobra de Epley, com taxa de sucesso de 70% na primeira tentativa e de quase 100% com manobras subsequentes. Medicações que causem supressão vestibular devem ser evitadas, pois comprometem a compensação central e aumentam a ocorrência de quedas.

Doença de Ménière

Assim como a VPPB, também pode surgir em qualquer idade, embora seja mais comum entre 20 e 60 anos. Está associada ao aumento de pressão do fluido endolinfático, de causa ainda não bem-estabelecida.

Classicamente, a doença de Ménière causa vertigem importante, normalmente em associação a náuseas, vômitos, desequilíbrios e necessidade de repouso, além de zumbido e perda de acuidade auditiva unilateral durante a exacerbação.

O tratamento envolve mudanças no estilo de vida com redução da ingesta diária de sódio, cafeína e álcool, podendo ser associado a supressores da função vestibular e estratégias de reabilitação vestibular.

Neurite vestibular

Segunda causa mais comum de vertigem de origem periférica, é normalmente atribuída a quadro infeccioso viral, com predileção pela faixa etária entre 30 e 50 anos. O diagnóstico é feito com base na avaliação clínica de um paciente que, na maioria dos casos, se apresenta com quadro de vertigem e náuseas, com tendência a quedas e acuidade auditiva normalmente poupana, que melhora ao longo de poucos dias, podendo persistir uma sensação de desequilíbrio residual por alguns meses.

O prognóstico é bom, mas VPPB pode se desenvolver em até 15% dos casos após o episódio. O tratamento é feito com medicações sintomáticas antieméticas e anti-vertiginosas. Tratamento antiviral é ineficaz e o uso de corticosteroides apresenta pouca evidência na literatura para o seu uso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Branch Jr WT, Barton JJS. Aproach to the patient with dizziness. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-dizziness?search=vertigo&topicRef=5094&source=see_link. Acesso em: 15 maio 2019.
2. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in clinical neurology. 7. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
3. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope. Eur Heart J. 2018;39(21):1883-1948.
4. Furman JM, Barton JJS. Evaluation of the patient with vertigo. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-patient-with-vertigo?search=vertigo&source=search_result&selectedTitle=1cercade150&usage_type=default&display_rank=1#H214191347. Acesso em: 15 maio 2019.
5. Campbell WW, De Jong O. Exame neurológico. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.

- Yardley L, Owen N, Nazareth I, Luxon L. Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people. *Br J Gen Pract.* 1998;48(429):1131-5.
7. Bittar RSM, Oiticica J, Bottino MA, Ganança FF, Dimitrov R. Estudo epidemiológico populacional da prevalência de tontura na cidade de São Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(6):688-98.
8. Muncie HL, Sirmans SM, James E. Dizziness: approach to evaluation and management. *Am Fam Physician.* 2017;95(3):154-162.
9. Dros J, Maarsingh OR, van der Horst HE, Bindels PJ, Ter Riet G, van Weert HC. Tests used to evaluate dizziness in primary care. *CMAJ.* 2010;182(13):E621-E631.
10. Barraclough K, Bronstein A. Diagnosis in general practice: vertigo. *BMJ.* 2009;339:b3493.
11. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke.* 2009;40(11):3504-10.

Parte 2

Cardiologia

Fernando Chiodini Machado • Aécio Flávio T. de Góis

INTRODUÇÃO

Arritmias são queixas muito comuns e prevalentes na população, principalmente em idosos e cardiopatas. Pela necessidade crescente de desospitalização, o manejo ambulatorial e investigativo das arritmias tornou-se mais importante, compreendendo o foco deste capítulo.

MECANISMOS DE FORMAÇÃO

Diferentes distúrbios podem causar arritmia, como:

- Formação do impulso:
 - Automatismo: clinicamente costuma ter início e término graduais e pode ser suprimido por ritmos de frequência mais alta (p. ex., taquicardia sinusal e juncional)
 - Atividade deflagrada (p. ex., intoxicação digitálica, pós-infarto agudo do miocárdio, *Torsades de pointes*, taquicardia ventricular catecolaminérgica)
- Condução (reentrada): início e término súbitos (p. ex., fibrilação/taquicardia ventricular, fibrilação atrial, *flutter* atrial, taquicardia por reentrada nodal e atrioventricular)
- Mistos.

QUADRO CLÍNICO

A maioria dos pacientes é assintomática. Os sintomas e os sinais mais comuns são palpitações, fadiga, sincope ou pré-síncope. Também podem surgir outros achados, relacionados com as causas secundárias de arritmias:

- Cardíacas:
 - Cardiomiopatias: hipertrófica, isquêmica, dilatada, restritiva, arritmogênica do ventrículo direito
 - Infecciosas: miocardites, pericardites, doença de Lyme, endocardite, doença de Chagas
 - Doenças inflamatórias: amiloidose, sarcoidose, vasculites, polimiosite, esclerose sistêmica, artrite reumatoide
 - Após procedimentos e doenças valvares: cirurgia cardíacas, marca-passo
 - Doença do sistema de condução: síndrome de Brugada, QT longo/curto congênito
- Extracardíacas:
 - Fármacos: amiodarona, antagonistas dos canais de cálcio, digitálicos, betabloqueadores, tricíclicos, antagonistas dopamínérgicos, anticonvulsivantes
 - Distúrbios hidreletrolíticos e acidobásicos
 - Doenças da tireoide: hipertireoidismo, hipotireoidismo
 - Estímulo adrenérgico: feocromocitoma, tireotoxicose, cocaína, anfetaminas, hipoglicemia, hipoxemia
 - Síndrome metabólica, obesidade.

INVESTIGAÇÃO INICIAL

Devem-se realizar anamnese e exame físico detalhados, buscando achados capazes de sugerir o diagnóstico etiológico da arritmia. Após essa avaliação inicial, pode-se lançar mão de exames complementares, como:

- Eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações: se possível, na vigência da arritmia
- Monitoramento cardíaco prolongado:
 - Holter de 24 h ou estendido (48 h ou 7 dias): acurácia depende da frequência dos sintomas
 - *Loop recorder*: sua principal vantagem é o acionamento da gravação quando o paciente tem sintomas
- Teste ergométrico: avalia sintomas associados a estresse físico ou emocional

- **Tilt-test:** avalia síncope vasovagal, disautonomias, taquicardias posturais e hipersensibilidade do seio carotídeo. Não é recomendado como controle terapêutico
- **Ecocardiograma (ECO):** avaliação de doença estrutural cardíaca.

O ECG no momento da arritmia compreende um dos principais exames que auxiliam no diagnóstico diferencial das taquicardias (Figura 14.1).

FIBRILAÇÃO ATRIAL

Epidemiologia

Trata-se de arritmia sustentada mais comum, com prevalência de aproximadamente 3% na população adulta, afetando 20,9 milhões de homens e 12,6 milhões de mulheres. Sua prevalência aumenta com a idade: 8% em pessoas com mais de 80 anos. É mais frequente em países desenvolvidos. Apresenta pior prognóstico se associada a algumas comorbidades, como:

- Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono: tem 42% de chance de recorrência de fibrilação atrial (FA) tratada com cardioversão elétrica
- Insuficiência cardíaca: aumenta duas vezes o risco de morte
- Doença renal crônica, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): preditores significativos de morte.

Em idosos com mais de 65 anos, o diagnóstico de FA tem relação com mortalidade de até 10,8% 30 dias após o diagnóstico e de até 42% em 3 anos.

Além disso, a FA é a principal fonte emboligênica de origem cardíaca, podendo estar associada a acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico (20 a 30% de todos os AVE são relacionados com FA, isquemia mesentérica e oclusão arterial aguda).

Classificação

As arritmias podem ser classificadas como:

- Paroxística: reversão espontânea em menos de 7 dias
- Persistente: duração superior a 7 dias
- Permanente: sem mais tentativas de reversão de ritmo (mais comum, 40 a 50% dos casos).

Rastreio

Está recomendado o rastreio anual de FA (recomendação Ib) com ECG e palpação dos pulsos nas seguintes situações:

- Idosos acima de 65 anos
- Pacientes com insuficiência cardíaca
- Episódio de AVE ou ataque isquêmico transitório.

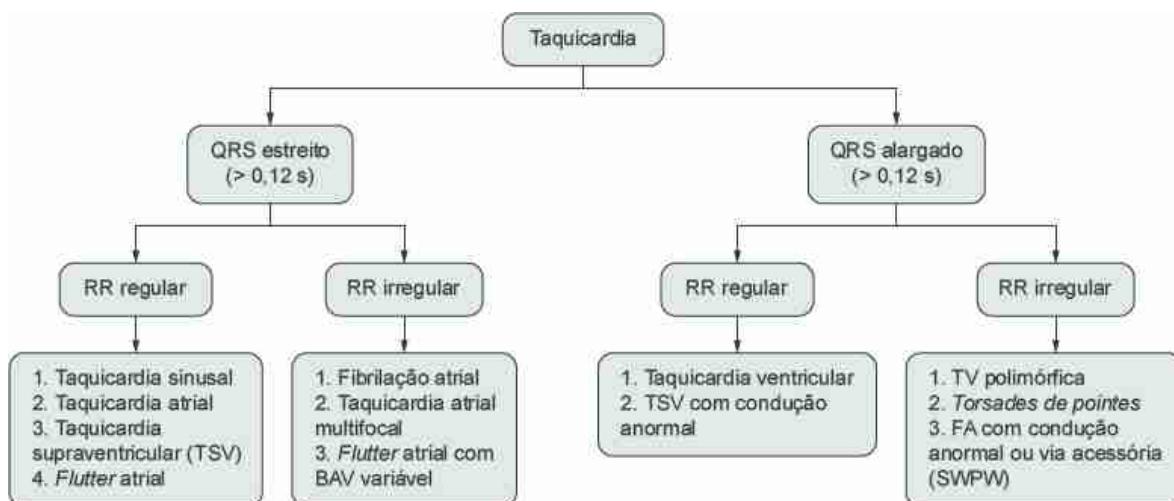


Figura 14.1 Diagnóstico diferencial das taquicardias.

Quadro clínico

A maioria apresenta-se com palpitações, fadiga, síncope, pré-síncope, pulsos irregulares, entre outros. Uma escala de sintomas foi desenvolvida (grau de recomendação IC) para auxiliar no tratamento e no manejo da FA (Tabela 14.1).

Conduta

O manejo da FA depende de fatores como estabilidade do paciente, decisão de controle do ritmo ou da frequência cardíaca (FC), necessidade de anticoagulação e comorbidades associadas. No final de janeiro de 2019, houve uma grande atualização sobre o tratamento da FA. Além do que se descreve a seguir, deve-se sempre controlar os fatores de risco modificáveis para FA: obesidade, apneia do sono, hipertensão, dislipidemia, diabetes, tabagismo e consumo de álcool. Para fins didáticos, pode-se conduzir a FA de acordo com os passos apresentados a seguir.

Passo 1 | Estabilidade hemodinâmica do paciente

Caso o paciente apresente sinais de instabilidade (Tabela 14.2), deverá ser prontamente cardiovertido eletricamente (com níveis de energia variando entre 120 e 200 J no aparelho bifásico). Além disso, deve-se iniciar anticoagulação conforme indicação (Tabelas 14.3 e 14.4) e risco de sangramento. A escolha dos anticoagulantes precisa ser individualizada de acordo com as comorbidades associadas (Tabela 14.5). Preferem-se os novos anticoagulantes pela facilidade posológica e pelo menor risco de sangramento, exceto na FA valvar (estenose mitral moderada/importante e pacientes em uso de prótese valvar mecânica), na qual a escolha sempre é a varfarina.

Passo 2 | Controle de ritmo ou frequência cardíaca

A estratégia terapêutica consiste no controle do ritmo, ou seja, a reversão da FA ao ritmo sinusal, prevenindo a recidiva da arritmia, e no controle da FC, apenas mantendo a resposta ventricular adequada. Nenhuma é superior a outra. Alguns fatores que podem ajudar a decidir a melhor estratégia terapêutica são:

- Controle do ritmo
 - Instabilidade clínica pela FA
 - Cardiomiopatia induzida pela arritmia
 - Etiologia de FA reversível
 - Falha do controle de FC
 - FA associada à síndrome de Wolff-Parkinson-White
 - Paciente jovens
 - IC de fração ejetada preservada

Tabela 14.1 Escala de sintomas modificada da European Heart Rhythm Association (EHRA).

Escore	Sintomas	Descrição
1	Nenhum	FA não causa sintomas
2a	Leves	Atividades de vida diária não são afetadas pela FA
2b	Moderados	Atividades de vida diária não são afetadas pela FA, mas o paciente se incomoda com os sintomas
3	Graves	Atividades de vida diária são afetadas pela FA
4	Incapacitante	Atividades de vida diária são descontinuadas

Tabela 14.2 Sinais de instabilidade na fibrilação atrial.

Sinais	Sintomas

Choque	Sudorese, palidez, hipotensão, tempo de enchimento capilar elevado, confusão, rebaixamento do nível de consciência, síncope
Isquemia miocárdica	Dor precordial, eletrocardiograma com alterações isquêmicas
Insuficiência cardíaca	Congestão, dispneia, edema agudo pulmonar

Tabela 14.3 Indicações de anticoagulação em fibrilação atrial instável.

Duração da FA	Anticoagulação
< 48 h	Iniciar se alto risco de cardioembolia (escore CHA2DS2-VASc ≥ 2 em homens e ≥ 3 em mulheres), FA valvar
> 48 h ou indeterminado	Em contexto de instabilidade, deve ser iniciada prontamente e mantida por, no mínimo, 4 semanas, independentemente do risco cardioembólico. Após 4 semanas, manter anticoagulação por tempo indeterminado se alto risco cardioembólico, conforme o risco individual (escore HAS-BLED*)

Tabela 14.4 Fatores de risco e pontuação dos escores CHA2DS2-VASc e HAS-BLED.

Fatores de risco		Pontuação
Escore CHA2DS2-VASc		
C	Insuficiência cardíaca (<i>congestive heart failure</i>)	1
H	HAS	1
A	Idade > 75 anos (<i>age</i>)	2
D	DM	1
S	AVE ou AIT (<i>stroke</i>)	2
V	IAM, doença arterial crônica, ateromatose (<i>vascular disease</i>)	1
A	Idade entre 65 e 74 anos (<i>age</i>)	1
Sc	Sexo feminino (<i>sex category</i>)	1
Escore HAS-BLED		
H	HAS	1
A	Alteração hepática e/ou renal (1 ponto para cada)	1 ou 2
S	AVE ou AIT (<i>stroke</i>)	1
B	Sangramento prévio (<i>bleeding</i>)	1

L	Labilidade de INR (<i>labile INR</i>)	1
E	> 65 anos (<i>elderly</i>)	1
D	Drogas (1 ponto para cada. Álcool está incluso)	1 ou 2

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; AVE: acidente vascular encefálico; AIT: acidente isquêmico transitório; IAM: infarto agudo do miocárdio; INR: razão normalizada internacional.

Pontuação > 3 indica maior risco de hemorragia decorrente do uso de anticoagulantes.

Taxa ajustada de AVE/ano: 1 (1,3%); 2 (2,2%); 5 (6,7%); 9 (15,2%).

Tabela 14.5 Principais informações sobre os anticoagulantes.

Anticoagulante	Dose	Recomendações
Heparina não fracionada	Ataque: 60 a 70 UI/kg Manutenção: manter TTpA > 1,5 a 2	Utilizada em pacientes instáveis hemodinamicamente Apresenta antídoto: protamina Preferir em casos de insuficiência renal
Enoxaparina	1,5 mg/kg SC 1 vez/dia ou 1 mg/kg 12/12 h Evitar se: ClCr < 30 mL/min; peso < 40 kg e > 120 kg	Preferir em casos de neoplasia associada ou em gestação
Dabigatran	ClCr > 30 mL/min: 150 mg 12/12 h ClCr 15 a 30 mL/min: 75 mg 12/12 h ClCr < 15 mL/min: contraindicado	Inibidor direto da trombina
Rivaroxabana	ClCr > 50 mL/min: 20 mg 1 vez/dia ClCr 15 a 50 mL/min: 15 mg 12/12 h ClCr < 15 mL/min: contraindicado	Inibidor do fator Xa
Apixabana	2,5 a 5 mg 12/12 h ClCr < 30 mL/min: contraindicado	Inibidor do fator Xa Estudos recentes mostram menor chance de sangramento em pacientes com AVE e FA Pode ser usado em pacientes com DRC dialíticos e FA

Edoxabana	ClCr > 50 mL/min: 60 mg 1 vez/dia ClCr 30 a 50 mL/min: 30 mg 1 vez/dia ClCr 15 a 30 mL/min: 15 mg 1 vez/dia ClCr < 15 mL/min: contraindicado	Inibidor do fator Xa Recentemente incluída como opção de anticoagulação
Varfarina	Iniciar com 5 mg/dia	Mandatório controle de INR (entre 2 e 3), quinzenal ou mensal Pode haver interação alimentar Antídoto é a vitamina K Utilizar em FA valvar

ClCr: clearance de creatinina; AVE: acidente vascular encefálico; FA: fibrilação atrial; DRC: doença renal crônica; INR: razão internacional normalizada.

■ Controle da FC:

- Idosos com múltiplas comorbidades
- Risco da cardioversão é maior que o benefício
- Baixa chance de reversão ou alto risco de recidiva: FA de longa data, aumento do átrio esquerdo em cadiopatas
- Ponte para controle do ritmo.

Ao se optar pelo controle da FC, o paciente deve ser anticoagulado em caso de alto risco cardioembólico (escore CHA2DS2-VASc ≥ 2 para homens e ≥ 3 para mulheres ou FA valvar). A escolha do método depende das comorbidades do paciente e da existência de efeitos colaterais (Tabela 14.6).

Caso o controle do ritmo seja o objetivo, deve-se primeiro excluir situações de FA de etiologia reversível (tireotoxicose, álcool, drogas ilícitas etc.) e, depois, escolher o método: cardioversão elétrica (maior chance de reversão para ritmo sinusal em comparação à farmacológica, porém necessita de jejum, analgesia e sedação; recomenda-se usar antiarrítmicos posteriormente para reduzir chance de recidiva), farmacológica (Tabela 14.6) ou ablação. E, por último, a indicação de anticoagulação:

Tabela 14.6 Principais medicações utilizadas na cardioversão farmacológica.

Medicações*	Dose	Comentários	Efeitos colaterais
Amiodarona (III)	Ataque: 150 mg IV em 10 min Manutenção: 1 mg/min em 6 h 0,5 mg/min nas próximas 18 h	Pode ser usado em insuficiência cardíaca congestiva	Hipotensão, bradicardia, aumento do QT, aumento de INR
Propafenona (Ic)	Dose única 450 mg VO (se < 70 kg) ou 600 mg VO (se > 70 kg)	Contraindicado em doença arterial coronariana e	Pode transformar FA em flutter atrial com instabilidade clínica (pode ser evitado usando 30

		estrutural cardíaca	min antes betabloqueadores, BCC)
Procainamida (Ia)	Ataque: 20 a 50 mg/min até dose máxima de 17 mg/min ou reversão da arritmia ou hipotensão ou QRS prolongado > 50% Manutenção: 1 a 4 mg/min	Pode ser utilizada em pacientes com pré-excitação	Hipotensão, bradicardia, lúpus farmacológico, pericardite, pleurite, reações alérgicas

* Classificação das medicações antiarrítmicas segundo Vaughn-Williams.

- Se duração da FA < 48 h e ausência de alto risco cardioembólico: não necessita de anticoagulação para realizar o controle do ritmo. Após o procedimento, deve-se iniciar anticoagulação por tempo indeterminado se alto risco cardioembólico
- Se duração da FA > 48 h ou indeterminado: iniciar anticoagulação por no mínimo 3 semanas antes (exceto se ECO transesofágico não mostrar trombos intracavitários) e controle da FC até a realização do procedimento. Após cardioversão, deve-se manter anticoagulação no mínimo 4 semanas, independentemente do risco cardioembólico. Depois disso, deve-se mantê-la se houver alto risco cardioembólico.

BIBLIOGRAFIA

- 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation. 2014;130:e199-e267.
- Brady WJ. Cardiac rhythm disturbances. In: Tintinalli JE. Tintinalli's emergency medicine. 8. ed. New York: McGraw-Hill; 2016. p. 112-34.
- Ferrari R, Bertini M, Blomstrom-Lundqvist C, Dobrev D, Kirchhof P, Pappone C et al. An update on atrial fibrillation: from pathophysiology to treatment. Int J Cardiol. 2016;203:22-9.
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland Jr JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ ACC/HRS guideline for the management of Patients with atrial fibrillation. Circulation. 2019;140:e125-e151.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37:2893-962.
- Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arquivos brasileiros de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2016;106(4).
- Prystowsky EM, Padanilam BJ, Fogel RI. Treatment of atrial fibrillation. JAMA. 2015;314(3):278-88.

Fernando Chiodini Machado •
Lucas F. Theotonio dos Santos

INTRODUÇÃO

Durante muitos anos, os antagonistas da vitamina K (AVK) e as heparinas representavam as únicas opções de fármacos para a anticoagulação, os quais, embora eficazes, apresentam algumas desvantagens, como risco de sangramento, trombocitopenia induzida por heparina, necessidade de seguimento ambulatorial para quantificação frequente do tempo de protrombina e sua relação normalizada internacional (TP/INR), no caso dos AVK, e a via de administração subcutânea (no caso da heparina de baixo peso molecular).

Com a recente mudança de paradigma objetivando um tempo de internação hospitalar cada vez menor e maneiras mais seguras e eficazes de proporcionar a anticoagulação, foram criados os novos anticoagulantes orais (NOAC), que apresentam as seguintes vantagens: grande facilidade de ser administrados oralmente; não precisam (na maioria das situações) do seguimento ambulatorial por meio de exames; e não exigem associação com heparinas no início até atingir o RNI adequado.

Este capítulo aborda as principais indicações e o manejo da anticoagulação nas principais doenças, valendo-se de todas as estratégias atualmente disponíveis.

ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

O principal medicamento desse grupo é a varfarina, cuja posologia, efeitos adversos e ajustes na dosagem estão listados na Tabela 15.1.

As situações que podem alterar a absorção da varfarina consistem em:

- Aumento da absorção: álcool, amiodarona, antidepressivos, ácido acetilsalicílico, azólicos, clopidogrel ou dipyridamol, corticosteroides, suco de *cranberry*, fibratos, glucosamina, metronidazol, anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), tamoxifeno, tiroxina
- Redução da absorção: tricíclicos, erva-de-são-joão (*hipericum*), carbamazepina, griseofulvina, fenobarbital, primidona, fenitoína, rifampicina, complexos vitamínicos/alimentos contendo vitamina K.

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

Em algumas situações, a anticoagulação em nível ambulatorial deve ser feita com HBPM: ocorrência de neoplasias associadas, gestação, intolerância aos cumarínicos ou tromboembolismo venoso (TEV) recorrente apesar de terapia anticoagulante adequada. A Tabela 15.2 resume as principais HBPM além de suas doses e ajustes. Vale lembrar que são contraindicadas quando de um *clearance* de creatinina (ClCr) inferior a 30 mL/min. É importante frisar que no contexto específico de ajuste de doses, apesar de outras equações mais modernas, indica-se a de Cockcroft-Gault.

Tabela 15.1 Principais recomendações, doses e efeitos adversos da varfarina.

Dosagem

- Comprimidos de 1 mg, 2,5 mg, 5 mg e 7,5 mg
- Iniciar 5 mg e guiar conforme INR

Principais efeitos adversos

Sangramento (principal), angina, choque hemorrágico, síncope, vasculite, alopecia, dermatite, prurido, *rash* e urticária, leucopenia, agranulocitose, acidente vascular encefálico, cefaleia, febre, diarreia, hematúria e priapismo

Ajuste de dose

- Com sangramento grave: suspender varfarina, iniciar vitamina K 10 mg IV e transfusão de plasma ou complexo protrombínico
- Sem sangramento ou sangramento leve:
 - INR $\leq 1,5$: aumentar dose semanal em 15% e repetir INR em 7 a 14 dias
 - INR entre 1,51 e 1,99: se estiver caindo ou estacionado em ≥ 2 dosagens, aumentar 10% da dose semanal e repetir INR em 7 a 14 dias
 - INR entre 2 e 5: omitir uma dose e considerar reiniciar com uma dose menor
 - INR entre 5 e 9: omitir 1 a 2 doses e administrar 1 a 5 mg de vitamina K VO. Reiniciar com uma dose menor
 - INR > 9 : suspender varfarina, dar vitamina K 5 a 10 mg IV. Reiniciar quando INR em faixa terapêutica

Em algumas situações, caso se opte pelo uso das HBPM, torna-se necessário o controle periódico de atividade antifator Xa no plasma:

- Doença renal crônica com ClCr $< 30 \text{ mL/min}$
- Obesos [índice de massa corpórea (IMC) > 35] ou baixo peso ($< 45 \text{ kg}$ em mulheres, $< 57 \text{ kg}$ em homens)
- Idosos > 75 anos ou recém-nascidos
- Hemorragia
- Gestação.

NOAC

O uso desses medicamentos trouxe maior facilidade e menor morbidade para o paciente. Em comparação a outros anticoagulantes, o risco de sangramento é menor, a via de administração é oral e facilita a alta precoce do departamento de emergência. Os NOAC também precisam de controle de atividade antifator Xa no plasma quando usados em algumas circunstâncias, por exemplo, na administração de rivaroxabana como ponte perioperatória para pacientes portadores de prótese valvar mecânica em uso de varfarina. Na Tabela 15.3, são detalhadas sua posologia e principais recomendações.

Tabela 15.2 Principais HBPM e dosagem.

Fármaco	Dose	Dose máxima	Observação
Enoxaparina	1,5 mg/kg 1 vez/dia	150 mg/dose	Evitar em pacientes $< 40 \text{ kg}$ e $> 120 \text{ kg}$
Delteparina	200 UI/kg 1 vez/dia por 30 dias. Após: 150 UI/kg 1 vez/dia	18.000 UI/dia	Preferir em paciente com neoplasia Caso $> 90 \text{ kg}$, preferir enoxaparina, pois a dose máxima pode ser extrapolada

Nesse contexto em específico, os valores-alvo de atividade antifator Xa, 4 a 6 h após a última dose, referentes à rivaroxabana, são:

- Gestantes: alvo entre 0,8 e 1,2 UI/ml e concentração a 0,6 UI/ml
- Não gestantes: alvo entre 0,5 e 1 UI/ml, mas não é rotina.

USO AMBULATORIAL DE ANTICOAGULANTES NAS PRINCIPAIS DOENÇAS

Fibrilação atrial

Apixabana é o NOAC de escolha em casos de fibrilação atrial (FA) associado a acidente vascular encefálico pelo menor risco de sangramento. Caso a FA seja de origem valvar, a varfarina constitui o medicamento de escolha.

Trombose venosa profunda/tromboembolismo pulmonar

Deve-se dar preferência aos NOAC. O tempo de anticoagulação, explicado na Tabela 15.4, depende das comorbidades associadas.

Tabela 15.3 Principais informações sobre os NOAC.

Anticoagulante (meia-vida)	Dose	Recomendações	Eliminação
Inibidores do fator Xa			
Rivaroxabana (7 a 13 h)	ClCr > 50 mL/min: 20 mg 1 vez/dia ClCr 15 a 50 mL/min: 15 mg 12/12 h ClCr < 15 mL/min: contraindicado	-	35% renal 65% hepática
Apixabana (9 a 14 h)	2,5 a 5 mg 12/12 h ClCr < 30 mL/min: usar com cautela*	Estudos recentes mostram menor chance de sangramento em pacientes com acidente vascular encefálico e fibrilação atrial	25% renal 75% hepática
Edoxabana (10 a 14 h)	ClCr > 50 mL/min: 60 mg/dia ClCr 30 a 50 mL/min: 30 mg/dia ClCr 15 a 30 mL/min: 15 mg/dia ClCr < 15 mL/min: contraindicado	Iniciar após o mínimo de 5 a 7 dias do uso de heparina	35% renal 65% hepática
Inibidor do fator IIa (trombina)			

Dabigatran (12 a 17 h)	CICr > 30 mL/min: 150 mg 12/12 h CICr 15 a 30 mL/min: 75 mg 12/12 h CICr < 15 mL/min: contraindicado	Iniciar após o mínimo de 5 a 7 dias do uso de heparina. Antídoto: idarucizumabe	80% renal 20% hepática
------------------------	--	--	---------------------------

CICr: clearance de creatinina.

* Pode ser usado em pacientes com doença renal crônica dialíticos com FA

Tabela 15.4 Tempo de anticoagulação recomendado para trombose venosa profunda (TVP)/tromboembolismo pulmonar (TEP).

Situação clínica	Tempo de anticoagulação
1º evento de TEP: ■ Perioperatório ou fator de risco transitório não cirúrgico ■ Sem causa definida	■ 3 meses ■ ≥ 3 meses; recomenda-se reavaliar o risco de sangramento e os fatores de risco para TVP/TEP
TVP/TEP recorrente ou neoplasia	Tempo indeterminado

Cirróticos

Inicialmente, recomendam-se rastrear e erradicar varizes de esôfago antes de iniciar a anticoagulação. Ainda não existem trabalhos que mostrem segurança quanto ao uso dos NOAC nesses pacientes. A maioria dos estudos sobre anticoagulação em pacientes portadores de cirrose com TEV recomendam o INR entre 2 e 3.

Trombocitopênicos

Deve-se sempre levar em conta o risco de sangramento na decisão da anticoagulação. Se contagem de plaquetas ≥ 50.000, o risco de sangramento é o mesmo que em pacientes com contagem de plaquetas normais.

Em pacientes com plaquetas < 50.000, o uso de anticoagulantes é contraindicado de maneira geral. Contudo, em casos de TEV associado a neoplasia, permite-se o uso desses fármacos mesmo com níveis inferiores a 50.000, desde que plaquetas ≥ 25.000. A opção por iniciar anticoagulação nesses casos deve ser discutida com o especialista.

Gestação e lactação

São contraindicados o uso de varfarina (classificação de risco X) e dos NOAC (classificação C) na gestação. Portanto, somente o emprego de HBPM ou heparina não fracionada é recomendado. Durante a amamentação, a varfarina é liberada com segurança, enquanto os NOAC são contraindicados.

Doença renal crônica

Deve-se atentar ao uso dos NOAC de acordo com o CICr conforme exposto na Tabela 15.3. Estudos recentes mostram ser seguro o uso de apixabana na dose de 5 mg 12/12 h na doença renal crônica dialítica.

Síndrome do anticorpo antifosfolipídio

A varfarina representa o medicamento de escolha, objetivando um INR entre 2 e 3. Caso haja recorrência de TEV em vigência de anticoagulação adequada ou tromboembolismo arterial, a meta é INR entre 3 e 4 ou 2 e 3 em associação ao ácido acetilsalicílico.

BIBLIOGRAFIA

- Alexander J, Singh K. Inhibition of factor Xa: a potential target for the development of new anticoagulants. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5:279-90.
- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9. ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl.).
- Dahr A, Mullish BH, Thursz MR. Anticoagulation in chronic liver disease. *Journal of Hepatology.* 2017;66:1313-26.
- Gerlach, AT, Pickworth, KK, Seth SK, Tanna SB, Barnes JF. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy.* 2000;20:771.
- Kamphuisen PW, Lee AYY, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF et al. Clinically relevant bleeding in cancer patients treated for venous thromboembolism from the CATCH study. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1069.
- Kelling D, Bagling T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *British Journal of Haematology.* 2011;154(3):311-24.
- Nielsen P, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:418-29.
- Rosborough TK. Comparison of anti-factor Xa heparin activity and activated partial thromboplastin time in 2,773 plasma samples from unfractionated heparin-treated patients. *Am J Clin Pathol.* 1997;108:662-8.
- Shapiro S. Treating thrombosis in the 21 st century. *N Engl J Med.* 2003;349:1762-4.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Rio de Janeiro 2013;101(3 Supl. 3). Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/Diretriz_Antiagregantes_Anticoagulantes.pdf. Acesso em 22 nov 2016.

Mateus Arantes Prata • Aécio Flávio T. de Góis

INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) representa a principal causa de morbidade e mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento. De acordo com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), no Brasil quase um terço das mortes tem causas cardiovasculares, sendo sua principal forma a doença coronariana.

Estudos epidemiológicos mostram que a incidência de doença cardiovascular tem diminuído nas últimas décadas, contudo, apesar das estatísticas otimistas, os números ainda são altos. Dados norte-americanos estimam que cerca de 50% dos homens e 30% das mulheres de 40 anos desenvolverão algum grau de doença cardiovascular na vida.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

O sintoma mais comum consiste no desconforto torácico (angina de peito), caracterizado por sensação de aperto, peso ou pressão na região precordial, que surge com esforços físicos ou estresse emocional e melhora com o repouso ou o uso de nitratos (angina estável).

Em ocasiões especiais, a DAC se manifesta por sinais e sintomas inespecíficos, como dispneia, fadiga e sensação de desmaio, denominados equivalentes isquêmicos. Subgrupos especiais de pacientes estão mais sujeitos a essa apresentação, como mulheres, idosos, diabéticos e pacientes transplantados cardíacos.

No manejo da angina estável (Tabela 16.1), é importante saber identificar sinais de alarme para a angina instável, abordada como uma síndrome coronariana aguda: evolução rápida; diminuição progressiva do limiar anginoso; e angina em repouso com duração maior que 20 min.

Tabela 16.1 Classificação da Canadian Cardiovascular Society¹ para angina estável.

Classificação	Sinais de alarme
I	Angina desencadeada por esforços intensos, prolongados ou muito rápidos
II	Angina desencadeada por atividades habituais com pouca limitação
III	Angina desencadeada por atividades habituais com limitação significativa
IV	Angina desencadeada por qualquer atividade

DIAGNÓSTICO

A suspeita de DAC crônica se dá a partir da história característica de angina quando há pelo menos um fator de risco para aterosclerose. O emprego de exames adicionais (testes de esforço ou exames de imagem) ajuda a confirmar ou afastar o diagnóstico, além de auxiliar no valor prognóstico. São fatores de risco para DAC:

- Hipertensão arterial sistêmica

- Tabagismo
- Diabetes melito
- História familiar de DAC
- Obesidade
- Doença renal crônica
- Depressão.

A rotina laboratorial auxilia na estratificação do risco e no direcionamento do tratamento, enquanto os testes provocativos, como teste ergométrico (TE), cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), ecocardiograma com estresse ou angiotomografia (angio-TC) de coronárias com escore de cálcio, confirmam o diagnóstico.

Para uma maior validade do resultado do teste de escolha, deve-se levar em consideração a probabilidade pré-teste do paciente para os exames: quanto maior essa probabilidade, maior o valor preditivo positivo (confia-se no teste positivo), e, quanto menor a probabilidade, maior o valor preditivo negativo (confia-se no teste negativo). Idade avançada, angina típica e existência de fatores de risco são os principais determinantes de uma probabilidade pré-teste alta.

Na maioria dos casos, realiza-se a confirmação diagnóstica apenas com os testes não invasivos, reservando-se a cineangiocoronariografia (CATE) para casos específicos, a maioria deles pacientes que já têm indicação de revascularização.

Teste ergométrico

Método confirmatório de primeira escolha por ser mais barato, disponível, fácil de realizar e estratificar prognóstico. Pacientes com bloqueio de ramo esquerdo, sobrecarga de ventrículo esquerdo ou portadores de marca-passo podem ter um teste inconclusivo (contraindicam o teste como primeira escolha). Considera-se o teste positivo quando se tem infradesnívelamento do segmento ST maior que 1 mm (morfologia horizontal ou descendente) ou ocorrência de angina durante o teste.

Cintilografia de perfusão miocárdica

Realizada com estresse físico ou farmacológico, é indicada para pacientes com TE inconclusivo ou na incapacidade de realizar atividades físicas.

Ecocardiograma com estresse

Realizado com estresse físico ou farmacológico (dobutamina), também é recomendado para pacientes incapazes de fazer esforço físico.

Ângio-TC de coronárias e escore de cálcio

A ângio-TC pode ser indicada àqueles com CPM inconclusiva. Já a análise do escore de cálcio apresenta alto valor preditivo negativo para probabilidade de DAC.

Principais indicações de CATE

Angina estável CCS III ou IV com tratamento clínico otimizado; mau prognóstico em testes não invasivos; angina estável associada à morte súbita abortada; angina estável associada a sintomas de insuficiência cardíaca congestiva; angina estável somada a profissões de risco populacional; dúvida diagnóstica após testes não invasivos (Figura 16.1).

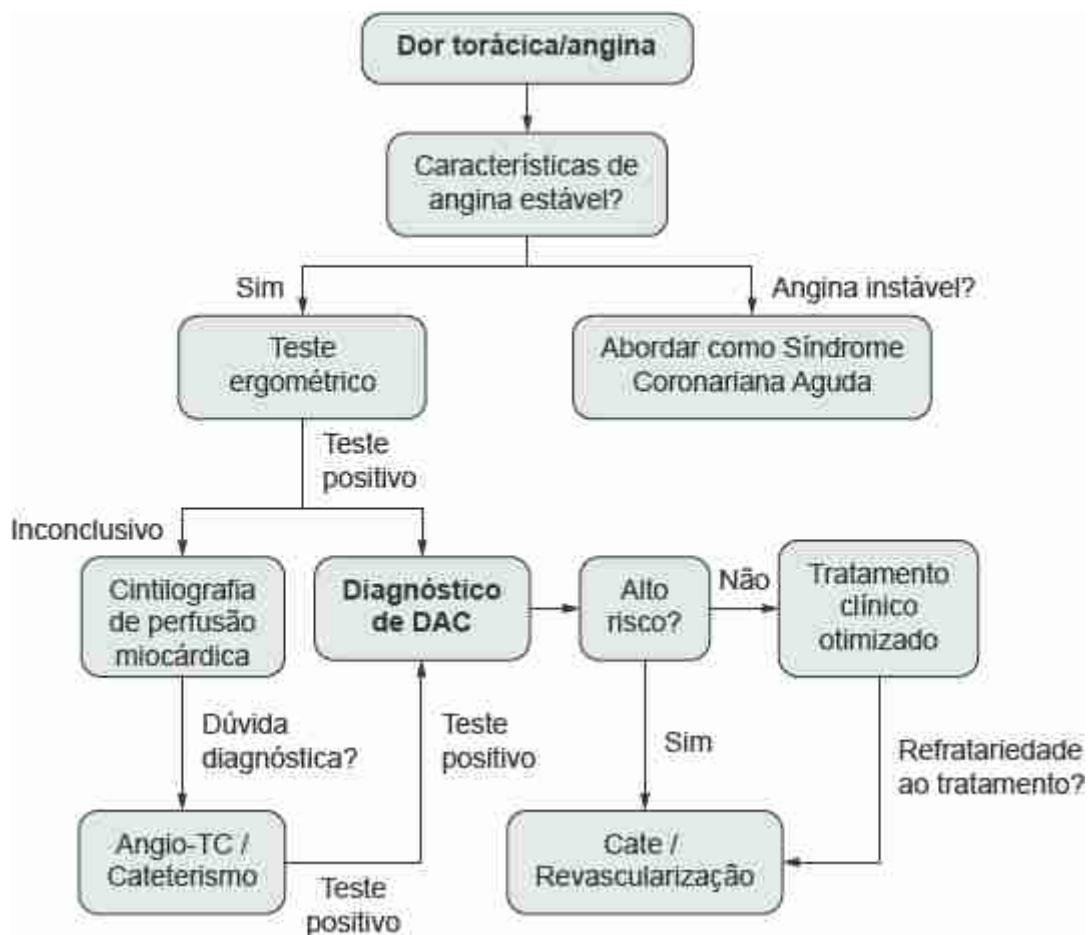


Figura 16.1 Fluxograma simplificado para diagnóstico e estratificação prognóstica da angina estável.
Adaptada de Cesar et al., 2014.2

RASTREIO DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Exames de rastreio em pacientes de baixo risco (ver “Estratificação de risco”) podem resultar em custos de saúde desnecessários com muitos falso-positivos e tratamentos e procedimentos desnecessários. Da mesma maneira, o rastreio em pacientes assintomáticos com alto risco para doença cardiovascular (que já devem receber prevenção primária) dificilmente acrescentará benefícios, pois a chance de um resultado negativo ser falso-negativo aumenta.

Candidatos a rastreio de DAC com exames complementares (p. ex., TE) são: admissão de atletas profissionais; alto risco ocupacional; profissões envolvendo segurança pública.

PREVENÇÃO

Estratificação de risco

Em todos os pacientes entre 20 e 79 anos, deve-se definir o risco cardiovascular, reavaliando-se a cada 4 a 6 anos para pacientes de baixo risco e mais frequentemente para aqueles de risco intermediário ou alto. Pacientes de 20 a 39 anos sem fatores de risco e sem sintomas não necessitam de uma estratificação formal.

A estratificação do risco é realizada por meio de calculadoras validadas, que levam em conta os fatores de risco cardiovasculares e o perfil lipídico do paciente em análise, a partir das quais se analisa o risco de desenvolver doença cardiovascular em 10 anos.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda o Escore de Risco Global de Framingham (Tabela 16.2).³ Nos EUA, é utilizado o 2013 ACC/AHA ASCVD Risk Calculator⁴ (não inclui história familiar na calculadora), e, no Canadá, também se preconiza o Escore de Framingham.

A nova diretriz de dislipidemias também considera:

- Risco muito alto para pacientes com doença ateroesclerótica significativa
- Alto risco para pacientes com DAC documentada, aneurisma de aorta abdominal, diabetes melito, doença renal crônica ou $LDL \geq 190 \text{ mg/dl}$.

Tabela 16.2 Escore de Risco Global de Framingham.

Classificação	Sinais de alarme
Baixo	Risco global de eventos cardiovasculares em 10 anos < 5%
Intermediário	Risco global de eventos cardiovasculares em 10 anos entre 5 e 10% (sexo feminino) ou entre 5 e 20% (sexo masculino)
Alto	Risco global de eventos cardiovasculares em 10 anos > 10% (sexo masculino) ou > 20% (sexo feminino)

Obs.: em pacientes usuários de estatinas, recomenda-se multiplicar o colesterol total por 1,43 para validar o resultado na calculadora.

Adaptada de Faludi et al., 2017.⁶

Estratégias preventivas

Estratégias não farmacológicas

Redução de fatores de risco

Controle de hipertensão arterial sistêmica, interrupção do tabagismo, controle do diabetes melito, perda de peso, controle do estresse (atividades como ioga e meditação estão cada vez mais consolidadas) e atividade física regular (ao menos três a quatro sessões por semana, de moderada a alta intensidade de, no mínimo, 40 min).

Dieta

Rica em vegetais, frutas e grãos, com preferência para peixes a carnes vermelhas. Uma das dietas mais estudadas e correlacionadas com benefício cardiovascular é a do Mediterrâneo, que preconiza o consumo de gorduras saturadas menor que 10% do total de calorias da dieta, evitar gorduras *trans*, consumir 30 a 45 g de fibras ao dia, 200 g de frutas, 200 g de vegetais e peixe ao menos 2 vezes/semana, de preferência os oleosos.

Consumo de álcool

Etilistas pesados apresentam as maiores taxas de mortalidade cardiovasculares, constituindo a principal causa evitável de morte (por todas as causas). Contudo, a literatura sugere que aqueles que consomem entre 1 e 2 doses por dia apresentam proteção cardiovascular.

Reabilitação cardiovascular

Indicada para todos os pacientes submetidos à revascularização cardiovascular ou após síndrome coronariana aguda.

Mensagem de texto

Um estudo publicado no JAMA⁵, baseado em mensagens de texto personalizadas ao paciente estimulando mudanças no estilo de vida e aderência medicamentosa, demonstrou que o uso de tecnologias deve ser estimulado para ajudar na prevenção cardiovascular.

Estratégias farmacológicas

Terapia antiplaquetária

Ácido acetilsalicílico (AAS) na dose de 75 a 325 mg/dia para todos os pacientes com DAC estabelecida ou de alto risco para eventos cardiovasculares, na ausência de contraindicações. Pacientes com sangramento gastrintestinal podem usar AAS em dose baixa associado a um inibidor da bomba de prótons. Já aqueles alérgicos a esse medicamento podem fazer uso do clopidogrel como alternativa.

Estatinas

Para prevenção primária em pacientes com risco intermediário, em geral se inicia com moderadas doses. Para pacientes de alto risco ou com DAC documentada, começa-se com altas doses independentemente do LDL basal. Não há estudos comparando moderadas com altas doses na prevenção primária. Se $LDL > 70 \text{ mg/dl}$ apesar de estatina em dose máxima, pode-se adicionar ezetimiba. Se pacientes de risco muito alto, a associação de inibidores da PCSK9 para manter $LDL \geq 50 \text{ mg/dl}$ está sendo consolidada pela literatura. Mais detalhes sobre controle do LDL, doses e alvos podem ser observados no Capítulo 22.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina II

Pacientes diabéticos, hipertensos, com fração de ejeção menor que 40% ou doentes renais crônicos se beneficiam do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA). Os demais benefícios do uso dessa classe estão provavelmente relacionados com o efeito hipotensor.

Vacina para *influenza*

Pacientes com DAC devem receber a vacina anualmente, na ausência de contraindicações.

TRATAMENTO

Terapia antianginosa

- Betabloqueadores: primeira linha para reduzir frequência de episódios de angina estável e aumentar a tolerância a exercícios físicos
- Bloqueadores de canal de cálcio: podem ser usados em combinação com betabloqueadores em pacientes refratários ou substituindo-os em caso de contraindicação ou intolerância. Anlodipino, diltiazem ou verapamil são os de preferência
- Nitratos: primeira linha para tratamento de sintomas anginosos agudos. Devem ser usados na vigência do desconforto torácico, para alívio imediato.

Terapia invasiva

Pacientes com angina refratária ao tratamento clínico otimizado devem ser submetidos à CATE e revascularização, conforme as diretrizes preconizam. Novas técnicas, como a reserva de fluxo fracionada (FFR), estudam quais lesões visualizadas à coronariografia realmente causam isquemia, guiando melhor a intervenção. Contudo, ensaios clínicos recentes cada vez mais questionam o benefício da angioplastia na angina estável em relação ao tratamento clínico com as três medicações antianginosas combinadas.

Novos medicamentos

Muitos pacientes com angina refratária não são elegíveis para revascularização miocárdica ou intervenção percutânea (anatomia desfavorável, múltiplas comorbidades, diversas intervenções prévias). Nesses casos, novas terapias têm sido estudadas para melhorar a qualidade de vida desses doentes.

Ranolazina. Aprovada nos EUA, essa medicação reduz sintomas anginosos por inibir oxidação de ácidos graxos e, principalmente, por prevenir a sobrecarga de cálcio e a tensão diastólica do miocárdio.

Trimetazidina. Inibidor da oxidação de ácidos graxos que comprovadamente reduzem a frequência de angina e o limiar de esforço físico. Sujeita a efeitos colaterais importantes (cefaleia, sintomas gastrintestinais).

Nicorandil. Dilatador arterial e venoso aprovado em diversos países (exceto EUA).

Alopurinol. Reduz a demanda de oxigênio do miocárdio e pode raramente ser utilizado como antianginoso.

Seguimento ambulatorial

Deve ser feito a cada 6 a 12 meses, sendo importante interrogar, a cada consulta, sobre modificações no estilo de vida, alterações no padrão da angina (incluindo intensidade e frequência) e aderência medicamentosa. Exames laboratoriais, como glicemia e perfil lipídico, além de eletrocardiograma de 12 derivações, podem auxiliar quando de alterações no exame físico ou na história clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. Can J Cardiol. 2002;18(4):371-9.
2. Cesar LA, Ferreira JF, Armanagian D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodensee LC, et al. Diretriz de Doença Coronariana Estável da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2014;103(2):1-59.
3. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chakra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2017;109(2 supl. 1):1-76.
4. Goff Jr DC, Lloyd Jones DM, Bennett G, Coady S. 2013 ACC/AHA ASCVD Risk Calculator. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129:49-73.
5. Chow CK, Redfern J, Hillis GS, Thakkar J, Santo K, Hackett ML et al. Effect of lifestyle-focused text messaging on risk factor modification in patients with coronary heart disease: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;314:1255.
6. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke. 1991;22(3):312-8.

BIBLIOGRAFIA

- ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):3097-137.
- Benjamin, Emelia J, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F et al. 2013 ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34:2949-3003.

Alexandra Régia Dantas Brígido ·
Maria Teresa Nogueira Bornbig · Rui Póvoa

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada da pressão arterial (PA) sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, segundo as diretrizes brasileira e europeia.^{1,2} Entretanto, a diretriz norte-americana de 2017 considera os níveis $\geq 130/80$ mmHg para identificá-la (Tabela 17.1).³

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, a HAS atinge 32,5% (36 milhões) dos indivíduos adultos e mais de 60% dos idosos. Além disso, mantém associação independente com eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DRC), fatal e não fatal, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV).

Tabela 17.1 Classificação da hipertensão arterial sistêmica de acordo com a medida casual ou em consultório.

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial*¹		
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertensão	121 a 139	81 a 89
Estágio 1	140 a 159	90 a 99
Estágio 2	160 a 179	100 a 109
Estágio 3	≥ 180	≥ 110

2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension**²

Normal	120 a 129	80 a 84
Normal elevada	130 a 139	85 a 89
Estágio 1	140 a 159	90 a 99
Estágio 2	160 a 179	100 a 109
Estágio 3	≥ 180	≥ 110

2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults***³

Normal	< 120	< 80
Elevada	120 a 129	< 80
Estágio 1	130 a 139	80 a 89
Estágio 2	≥ 140	≥ 90

* Quando a PAS e a PAD se situam em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificar a PA. Considera-se hipertensão sistólica isolada se PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg, devendo ser classificada em estágios 1, 2 e 3.

** É classificada como ótima se PAS < 120 e PAD < 80 mmHg. Considera-se hipertensão sistólica isolada se PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg, devendo ser classificada em estágios 1, 2 e 3.

*** Quando a PAS e a PAD se situam em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA. A PA deve se basear na média de pelo menos duas medidas adequadas obtidas em pelo menos duas ocasiões.

DIAGNÓSTICO

A avaliação inicial de um paciente com HAS inclui confirmação do diagnóstico, suspeição e identificação de possíveis causas secundárias, além da análise do risco cardiovascular (CV), das lesões de órgão-alvo (LOA) e das doenças associadas (Figura 17.1). Tal avaliação consiste na medição da PA no consultório e/ou fora dele, utilizando-se técnica adequada e equipamentos validados com calibração periódica, além da realização de anamnese completa, exame físico e investigação clínica e laboratorial.

Anamnese

Deve-se questionar o tempo de diagnóstico, a evolução e o(s) tratamento(s) prévio(s), além da história familiar de HAS, sugerindo etiologia primária. Também devem ser pesquisados fatores de risco (FR) específicos para DCV, comorbidades, aspectos socioeconômicos e estilo de vida, além do uso prévio e atual de substâncias capazes de elevar a PA (p. ex., glicocorticoides, imunossupressores, anticoncepcionais orais, eritropoetina humana, tricíclicos, anfetaminas, álcool etc.). Devem ser pesquisados ainda achados que sugiram HAS secundária (Tabela 17.2).

Exame físico

Além das aferições da PA, devem ser registrados dados como peso, altura [para cálculo do índice de massa corpórea (IMC)], circunferência abdominal (CA) e frequência cardíaca (FC). A avaliação deve englobar palpação e ausculta do coração, carótidas e pulsos, medida do índice tornozelo-braquial (ITB) e exame de fundo de olho. Para o cálculo do ITB, utiliza-se a medição da PAS no braço e no tornozelo, em ambos os dimídios, sendo normal uma relação PAS braço/PAS tornozelo acima de 0,90 e definindo-se a existência de DAP como: leve, se relação 0,71 a 0,90; moderada, 0,41 a 0,70; e grave, 0 a 0,40.

Medição da pressão arterial

No consultório

Recomenda-se, pelo menos a cada 2 anos, a medição da PA para os adultos com PA $\leq 120/80$ mmHg e anualmente para aqueles com PA $> 120/80$ mmHg e $< 140/90$ mmHg. As etapas da medição da PA, conforme a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, são:¹

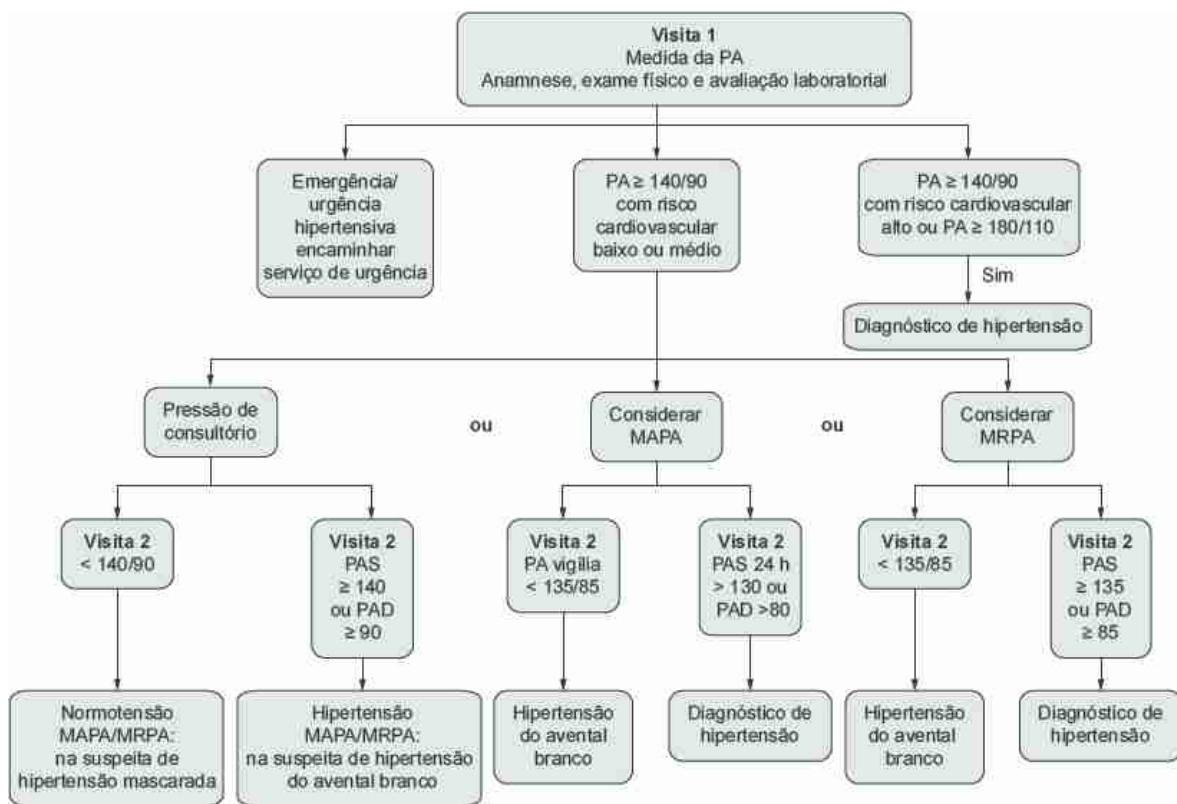


Figura 17.1 Algoritmo para diagnóstico ambulatorial da hipertensão arterial sistêmica. Adaptada de Malachias et al., 2016.¹

Tabela 17.2 Principais causas de HA secundária, sinais indicativos e rastreamento diagnóstico.

Achados clínicos	Suspeita diagnóstica	Estudos adicionais
Ronco, sonolência diurna, síndrome metabólica	SAHOS	Questionário de Berlim, polissonografia com ≥ 5 episódios de apneia e/ou hipopneia por hora de sono
HAR e/ou com hipopotassemia (não obrigatória) e/ou com nódulo adrenal	Hiperaldosteronismo primário	Determinações de aldosterona (> 15 ng/dl) e atividade/concentração de renina plasmática; cálculo da relação aldosterona/renina > 30. Testes confirmatórios (furosemida; captopril). TC ou RM
Edema, anorexia, fadiga, creatinina e ureia elevadas, alterações do sedimento urinário	Doença renal parenquimatoso	Exame de urina, cálculo da TFG, US renal, pesquisa de albuminúria/proteinúria
Sopro abdominal, EAP súbito, alteração da	Doença renovascular	US com Doppler renal e/ou renograma,

função renal por bloqueadores de SRAA		angiografia por RM ou TC, arteriografia renal
Pulsos em femorais ausentes ou de amplitude diminuída, PA diminuída em membros inferiores, alterações na radiografia de tórax	Coarctação de aorta	Ecocardiograma e/ou angiografia por TC
"Fácies em lua cheia", "giba dorsal", estrias violáceas, obesidade central, hipopotassemia hirsutismo, amenorreia, redução da libido	Síndrome de Cushing	Cortisol salivar, cortisol urinário livre de 24 h e teste de supressão: cortisol matinal (8 h) e 8 h após administração de dexametasona (1 mg) às 24 h. RM
HAS paroxística com cefaleia, sudorese e palpitações	Feocromocitoma	Metanefrinas plasmáticas livres, catecolaminas séricas e metanefrinas urinárias. TC e RM
Fadiga, ganho de peso, perda de cabelo, HAD, fraqueza muscular	Hipotireoidismo	TSH e T4 livre
Intolerância ao calor, perda de peso, palpitações, exoftalmia, hipertermia, reflexos exaltados, tremores, taquicardia	Hipertireoidismo	TSH e T4 livre
Urolítase, osteoporose letargia, fraqueza ou espasmos musculares, sede, poliúria	Hiperparatireoidismo	Cálcio sérico e PTH
Cefaleia, fadiga, problemas visuais, aumento de mãos, pés e língua	Acromegalia	IGF-1 e GH basal e durante teste de tolerância oral à glicose

SAHOS: síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono; HAD: hipertensão arterial diastólica; HAR: hipertensão arterial resistente; RFG: ritmo de filtração glomerular; EAP: edema agudo de pulmão; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TC: tomografia computadorizada; ACTH: adrenocorticotropina; TSH: hormônio tireoestimulante; PTH: paratormônio; IGF-1: fator de crescimento insulina-símile tipo 1; GH: hormônio do crescimento; RM: ressonância magnética; US: ultrassonografia; SM: síndrome metabólica.

Adaptada de Malachias et al., 2016.¹

1. Explicar o procedimento e deixar o paciente em repouso de 3 a 5 min, instruindo-o a não conversar durante a medição.
2. Certificar-se de que o paciente não está com a bexiga cheia, não praticou exercícios físicos há pelo menos 60 min e não ingeriu bebidas alcoólicas, café e alimentos ou fumou nos 30 min anteriores.

3. O paciente deve estar sentado (dorso recostado na cadeira), com pernas descruzadas, pés apoiados no chão, com o braço na altura do coração, apoiado (com a palma da mão voltada para cima), sem qualquer garroteamento.
4. Determinar a circunferência do braço no ponto médio entre acrômio e olecrano e selecionar o manguito de tamanho adequado (Tabela 17.3).
5. Colocar o manguito 2 a 3 cm acima da fossa cubital e centralizar o meio da parte compressiva sobre a artéria braquial.
6. Estimar o nível da PAS pela palpação do pulso radial.
7. Palpar a artéria braquial na fossa cubital e colocar o estetoscópio sem compressão excessiva.
8. Inflar rapidamente até ultrapassar em 20 a 30 mmHg o nível estimado da PAS obtido pela palpação, procedendo à deflação lentamente (velocidade de 2 mmHg/s).
9. Determinar a PAS pela ausculta do primeiro som (fase I de Korotkoff) e, depois, aumentar a velocidade de deflação.
10. Determinar a PAD no desaparecimento dos sons (fase V de Korotkoff).
11. Auscultar 20 a 30 mmHg abaixo do último som para confirmar seu desaparecimento e proceder à deflação rápida e completa.
12. Se os batimentos persistirem até o nível zero, determinar a PAD no abafamento dos sons (fase IV de Korotkoff) e anotar valores da PAS/PAD/zero.
13. Realizar, pelo menos, duas medições, com intervalo em torno de 1 min. Medições adicionais deverão ser realizadas se as duas primeiras forem muito diferentes, podendo-se considerar a média das medidas.
14. Medir a pressão em ambos os braços na primeira consulta e usar o valor do braço com maior pressão como referência.
15. Outras medições adicionais: medir a PA em pé, após 3 min, em pacientes diabéticos, idosos, disautonômicos e em uso de medicação anti-hipertensiva, sendo a hipotensão ortostática definida como a redução da PAS > 20 mmHg ou da PAD > 10 mmHg. Na suspeita de HAS secundária à coarcação da aorta, a medição deverá ser realizada nos membros inferiores, utilizando-se manguitos apropriados.
16. Informar o valor da PA para o paciente, anotando sem “arredondamentos” e especificando o membro em que a PA foi medida.

Tabela 17.3 Dimensões do manguito de acordo com a circunferência do membro.

Circunferência do braço (cm)	Denominação do manguito	Largura do manguito (cm)	Comprimento da bolsa (cm)
≤ 6	Recém-nascido	3	6
6 a 15	Criança	5	15
16 a 21	Infantil	8	21
22 a 26	Adulto pequeno	10	24
27 a 34	Adulto	13	30
35 a 44	Adulto grande	16	38
45 a 52	Coxa	20	42

Fora do consultório

O monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e a medida residencial da pressão arterial (MRPA) compreendem os métodos habitualmente utilizados para realizar as medidas fora do consultório.

Para MRPA, deve-se aferir (de preferência com manguito de braço) a PA antes do desjejum e do jantar (por, pelo menos, duas vezes em cada ocasião), ao longo de um mínimo de 4 dias de monitoramento (com a exclusão do primeiro dia de medida para o cálculo da média semanal de PA) e a realização de, no mínimo, 12 medidas válidas durante o período de monitoramento.

A Tabela 17.4 define as principais indicações para a utilização desses métodos. A Tabela 17.5 traz referências para a definição de HAS, empregando-se as medidas da MAPA e da MRPA.

Situações especiais

Idosos

A maior frequência de hiato auscultatório (ausência de sons durante a deflação do manguito, resultando em valores falsamente baixos para PAS ou altos para PAD), o efeito do avental branco, a hipotensão ortostática e pós-prandial, além das arritmias (p. ex., fibrilação atrial), podem dificultar a medição da PA.

Tabela 17.4 Indicações clínicas para medição da PA fora do consultório com fins diagnósticos.

Indicações para MAPA ou MRPA

- Suspeita de hipertensão do avental branco (HAB):
 - HA estágio 1 no consultório
 - PA alta no consultório em indivíduos assintomáticos sem lesão de órgão-alvo (LOA) e com baixo risco cardiovascular (CV) total
- Suspeita de hipertensão mascarada (HM):
 - PA entre 130/85 e 139/89 mmHg no consultório
 - PA < 140/90 mmHg no consultório em indivíduos assintomáticos com LOA ou com alto risco CV total
- Identificação do efeito do avental branco (EAB) em hipertensos
- Grande variação da PA no consultório na mesma consulta ou em consultas diferentes
- Hipotensão postural, pós-prandial, na sesta ou induzida por fármacos
- PA elevada de consultório ou suspeita de pré-eclâmpsia em gestantes
- Confirmação de hipertensão resistente

Indicações específicas para MAPA

- Discordança importante entre a PA no consultório e em casa
- Avaliação do descenso durante o sono
- Suspeita de HAS ou falta de queda da PA durante sono habitual em portadores de apneia de sono, doença renal crônica ou diabetes melito
- Avaliação da variabilidade da PA

Adaptada de Malachias et al., 2016.¹

Tabela 17.5 Valores de referência para a definição de HAS por MAPA e MRPA.

Categoria	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
MAPA:		
Vigília	≥ 135	≥ 85
Sono	≥ 120	≥ 70
24 h	≥ 130	≥ 80
MRPA	≥ 135	≥ 85

Adaptada de Malachias et al., 2016.¹

Ainda, a grande variação da PA nessa população ao longo das 24 h torna a MAPA uma ferramenta útil. Por sua vez, a pseudo-hipertensão, associada ao processo aterosclerótico, pode ser suspeitada pela manobra de Osler (artéria radial permanece palpável após a insuflação do manguito pelo menos 30 mmHg acima do desaparecimento do pulso radial).

Obesos

Não há manguito disponível para braços com circunferência > 50 cm; assim, pode-se fazer a medição no antebraço, por meio da auscultação do pulso radial.

Gestantes

A PA pode ser medida no braço esquerdo na posição de decúbito lateral esquerdo em repouso, não devendo diferir da obtida na posição sentada. Nessa população, orienta-se considerar o quinto ruído de Korotkoff para a PAD. Hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada são comuns na gravidez, motivo pelo qual a MAPA e a MRPA podem ser úteis na decisão clínica.

Hipertensão arterial resistente

Define-se como PA de consultório não controlada apesar do uso de três ou mais anti-hipertensivos em doses adequadas, incluindo-se preferencialmente um diurético, ou em uso de quatro ou mais medicamentos com controle pressórico. Estudos populacionais estimam prevalência da hipertensão arterial resistente (HAR) verdadeira em 12% da população hipertensa.

Comuns na HAR, as causas secundárias mais prevalentes são síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (80%, sendo 50% com apneia moderada-grave), seguida do hiperaldosteronismo (20%, principalmente hiperplasia adrenal) e da estenose de artéria renal (2,5%). São achados de alta probabilidade para hipertensão renovascular: HAS grave ou resistente com insuficiência renal progressiva, HAS acelerada ou maligna; edema agudo pulmonar súbito; aumento de creatinina induzido por inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e assimetria de tamanho ou função renal. Outras causas secundárias devem ser investigadas apenas quando de um quadro clínico sugestivo.

Hipertensão arterial refratária

Definida como PA não controlada sob o uso de cinco ou mais anti-hipertensivos, corresponde a 3,6% dos hipertensos resistentes.

Exames complementares

Para todos os hipertensos, recomendam-se análise de urina, potássio plasmático, glicemia de jejum (GJ) e hemoglobina glicada (Hb1Ac), creatinina plasmática e ritmo de filtração glomerular (RFG) colesterol total (CT), HDL-c e triglicerídeos (TG) plasmáticos, ácido úrico plasmático e eletrocardiograma (ECG) convencional.

O LDL-c pode ser calculado pela fórmula $[CT - (HDL-c + TG/5)]$, quando TG menor que 400 mg/dL. Em populações específicas, outros exames adicionais podem ser solicitados, conforme a Tabela 17.6.

Estratificação de risco

No paciente hipertenso, a estratificação de risco deve ser feita de acordo com FR adicionais, a LOA e a doença CV ou renal, como mostra a Tabela 17.7.

TRATAMENTO

Tratamento não medicamentoso

Para todos os indivíduos hipertensos, recomendam-se:

- Controle do peso: manter IMC < 25 kg/m² até 65 anos e, após essa idade, IMC < 27 kg/m²; manter CA < 80 cm nas mulheres e < 94 cm nos homens
- Dieta DASH: enfatiza o consumo de frutas, hortaliças e laticínios com baixo teor de gordura; inclui a ingestão de cereais integrais, frango, peixe e frutas oleaginosas. Preconiza a redução da ingestão de carne vermelha, doces e bebidas com açúcar. É rica em potássio, cálcio, magnésio e fibras, e contém quantidades reduzidas de colesterol, gordura total e saturada

Tabela 17.6 Exames recomendados em populações específicas.

Exame/avaliação	População recomendada/indicação
Albuminúria	Pacientes hipertensos diabéticos, com síndrome metabólica ou com 2 FR

Radiografia de tórax	Acompanhamento de pacientes com suspeita clínica de comprometimento cardíaco e/ou pulmonar; avaliação de hipertensos com comprometimento da aorta quando o ecocardiograma não está disponível
Ecocardiograma	Indícios de HVE ao ECG ou pacientes com suspeita clínica de IC
Ultrassonografia das carótidas	Pacientes com HAS e DM, com SM ou com ≥ 2 FR; presença de sopro carotídeo, sinais de doença cerebrovascular ou aterosclerose em outros territórios
Ultrassonografia renal (com Doppler)	Pacientes com massas abdominais ou sopro abdominal
Teste ergométrico	Suspeita de DAC estável, DM ou antecedente familiar para DAC em pacientes com PA controlada
Ressonância magnética cerebral	Pacientes com distúrbios cognitivos e demência para detecção de infartos silenciosos e micro-hemorragias
Velocidade de onda de pulso	Hipertensos de médio e alto risco para avaliação da rigidez arterial

FR: fatores de risco; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; ECG: eletrocardiograma; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; SM: síndrome metabólica; DAC: doença arterial coronariana.

Adaptada de Malachias et al., 2016.¹

Tabela 17.7 Estratificação de risco no paciente hipertenso de acordo com fatores de risco adicionais, lesão em órgão-alvo e doença cardiovascular ou renal.

Estratificação	PAS 130 a 139 ou PAD 85 a 89	HAS estágio 1	HAS estágio 2	HAS estágio 3
Sem FR*	Sem risco adicional	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
1 a 2 FR*	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto	Risco alto
≥ 3 FR*	Risco moderado	Risco alto	Risco alto	Risco alto
LOA, DCV, DRC ou DM	Risco alto	Risco alto	Risco alto	Risco alto

*Fatores de risco: sexo masculino; idade (homem > 55 e mulheres > 65 anos); tabagismo; história familiar prematura de DCV em parentes de 1º grau (homens < 55 anos e mulheres < 65 anos); dislipidemia [CT > 190 mg/dL e/ou LDL-c > 115 mg/dL e/ou HDL-c < 40 mg/dL (homens) ou < 46 mg/dL (mulheres) e/ou TG > 150 mg/dL]; resistência à insulina (GJ 100 a 125 mg/dL; teste oral de tolerância à glicose 140 a 199 mg/dL em 2 h; Hb1Ac 5,7 a 6,4%); obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²; CA ≥ 102 cm em homens ou ≥ 88 cm em mulheres).

Obs.: doença aterosclerótica, clinicamente evidente (arterial coronariana, cerebrovascular, obstrutiva periférica ou histórico de revascularização arterial), na forma subclínica (documentada por exame), de seus equivalentes (como DM e DRC) ou de hipercolesterolemia familiar, classifica o indivíduo como de alto risco.

- Restrição do consumo de sódio: 2 g/dia de sódio (ou 5 g/dia de cloreto de sódio)

- Moderação no consumo diário de álcool: limitar a uma dose em mulheres e pessoas de baixo peso e a duas doses nos homens
- Atividade física regular: praticar, no mínimo, 30 min/dia de atividade moderada, de forma contínua (1×30 min) ou acumulada (2×15 min ou 3×10 min) em 5 a 7 dias da semana. Sugere-se que hipertensos com níveis de PA mais elevados ou com mais de três FR, diabetes, LOA ou cardiopatias façam um teste ergométrico antes de realizar exercícios físicos em intensidade moderada. Além disso, todo hipertenso que for se engajar em esportes competitivos ou exercícios de alto desempenho deve fazer uma avaliação CV completa
- Cessação do tabagismo: apesar de recomendada, visto se tratar de um FR para DCV, não há evidências de que reduza a PA.

Tratamento medicamentoso

As Tabelas 17.8 e 17.9 mostram, respectivamente, as principais classes de anti-hipertensivos utilizadas atualmente para tratamento da HAS e as metas terapêuticas almejadas, de acordo com as principais diretrizes. A Figura 17.2 resume o algoritmo para manejo do tratamento não medicamentoso e medicamentoso, conforme o estágio da hipertensão e o risco CV do paciente.

Em relação ao tratamento de indivíduos com diagnóstico de HAR, orientam-se necessidade de reforço da adesão ao tratamento e instituição de modificações do estilo de vida, otimização do tratamento com três medicações [clortalidona, IECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), bloqueadores do canal de cálcio (BCC)]. Espironolactona deve ser adicionada como quarta medicação e betabloqueador como quinta medicação, devendo ser adicionados sequencialmente simpatolíticos de ação central ou vasodilatadores diretos. Uma ou mais das medicações devem ser prescritas à noite.

Tabela 17.8 Metas terapêuticas.

7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial

- Na HAS estágios 1 e 2 (com risco CV baixo e moderado) e estágio 3, objetiva-se PA < 140/90 mmHg
- Hipertensos estágios 1 e 2 com risco CV alto, e em portadores de nefropatia diabética, deve ser buscado alvo de PA < 130/80 mmHg
- Para pacientes com doenças coronarianas, a PA não deve ficar < 120/70 mmHg, particularmente a diastólica não deve ser < 60 mmHg, pelo risco de hipoperfusão coronariana, lesão miocárdica e eventos CV

2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults

- Para hipertensos com DCV conhecida ou risco de evento em 10 anos (ASCVD) $\geq 10\%$, recomenda-se PA < 130/80 mmHg
- Em hipertensos sem marcadores adicionais de risco aumentado de DCV, uma meta de PA < 130/80 mmHg pode ser razoável

2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

- Primeiro objetivo: reduzir a PA para < 140/90 mmHg em todos os pacientes hipertensos e, se bem tolerado o tratamento, buscar um alvo de PA < 130/80 mmHg na maioria dos pacientes
- Em pacientes < 65 anos, preconizam-se PAS 120 a 129 e, em > 65 anos, PAS 130 a 139 mmHg; esses alvos de PA são recomendados para pacientes em qualquer nível de risco CV e naqueles com e sem DCV estabelecida

Tabela 17.9 Principais classes de anti-hipertensivos e suas particularidades.

Classe	Efeitos adversos	Comentários
Diuréticos	<p>Principais: fraqueza, cãibras, hipovolemia e disfunção erétil. Do ponto de vista metabólico, o mais comum é a hipopotassemia, eventualmente acompanhada de hipomagnesemia. Podem provocar intolerância à glicose por reduzir a liberação de insulina, aumentando o risco do desenvolvimento de diabetes melito 2.</p> <p>Aumentam o ácido úrico, podendo precipitar crises de gota nos predispostos</p>	<p>Dar preferência aos tiazídicos ou similares (clortalidona, hidroclorotiazida e indapamida) em doses baixas, reservando os de alça (furosemida e bumetanida) para casos de insuficiência renal (creatinina > 2 mg/dl ou RFG calculado < 30 ml/min/1,73 m²) e situações de edema (IC ou doença renal)</p> <p>Os poupadões de potássio (espironolactona e amilorida) são habitualmente associados a tiazídicos ou de alça, se necessário</p> <p>Efeito anti-hipertensivo não está diretamente relacionado com a dose utilizada, mas sim com os colaterais</p>
IECA	<p>Principal: tosse seca (5 a 20% dos casos). Edema angioneurótico e erupção cutânea são mais raros. Na doença renal crônica, causam elevação transitória de ureia e creatinina, e podem provocar hiperpotassemia, sobretudo em diabéticos. Podem levar à piora de função renal na estenose de artéria renal bilateral ou unilateral em rim único</p>	<p>Reduzem a morbimortalidade cardiovascular, sendo úteis na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida</p> <p>Têm efeito antirremodelamento cardíaco pós-infarto, além de possíveis propriedades antiateroscleróticas</p> <p>Retardam o declínio da função renal em pacientes com nefropatia diabética ou de outras etiologias</p>
BRA	São incomuns os efeitos adversos relacionados com essa classe, sendo o exantema raramente observado.	Proporcionam redução da morbimortalidade cardiovascular e renal (nefropatia diabética), especialmente em populações de alto risco

	São contraindicados na gravidez, assim como os IECA, pelo risco de complicações fetais	cardiovascular ou com comorbidades A losartana tem efeito uricosúrico
BCC	Principal: edema maleolar. Cefaleia latejante e tonturas não são incomuns. O rubor facial é mais comum com os BCC di-hidropiridínicos de ação rápida. Os BCC não di-hidropiridínicos, como verapamil e diltiazem, podem deprimir a função sistólica cardíaca, devendo ser evitados em pacientes com tal disfunção	Os BCC di-hidropiridínicos, como anlodipino e nifedipino, exercem efeito vasodilatador predominante, com mínima interferência na frequência cardíaca e na função sistólica São alternativa ao uso de BB para tratamento da hipertensão arterial sistêmica de pacientes com doença arterial coronariana, sendo úteis também em associação, nos casos de angina refratária
BB	Podem causar broncospasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia e disfunção sexual. Os BB de 1 ^a e 2 ^a gerações são formalmente contraindicados na vigência de asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica e bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus; podem acarretar intolerância à glicose (e até mesmo induzir diabetes melito), hipertrigliceridemia com elevação do LDL-c e redução do HDL-c	Levam a diminuição inicial do débito cardíaco e da secreção de renina, havendo readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas Os fármacos de 3 ^a geração (carvedilol, nebivolol), além dessas ações, têm efeito vasodilatador: o carvedilol, pelo seu efeito de bloqueio concomitante do receptor alfa-1 adrenérgico; e o nebivolol, por aumentar a síntese e a liberação de óxido nítrico para o endotélio vascular O propranolol mostra-se útil em pacientes com tremor essencial, síndromes hipercinéticas, cefaleia de origem vascular e hipertensão portal
Agentes de ação	Promovem diminuição da	São representantes desse

central (agonistas alfa-2-centrais)	atividade simpática e reflexo dos barorreceptores, contribuindo para bradicardia relativa e hipotensão notada em ortostatismo; discreta diminuição na resistência vascular periférica e no débito cardíaco; redução nos níveis plasmáticos de renina e retenção de fluidos. Não interferem na resistência periférica à insulina nem no perfil lipídico	grupo: metildopa, clonidina, guanabzeno e os inibidores dos receptores imidazolínicos (moxonidina e rilmenidina) Uso da clonidina pode ser favorável em situações de hipertensão associada a síndrome das pernas inquietas, retirada de opioides, "flushes" da menopausa, diarreia associada a neuropatia diabética e hiperatividade simpática em pacientes com cirrose alcoólica
Alfabloqueadores	Podem provocar hipotensão sintomática na primeira dose, além de incontinência urinária em mulheres. O fenômeno de tolerância é frequente, necessitando de aumento da dose ao longo do uso	O efeito hipotensor é discreto em monoterapia, sendo preferido uso em associação. São fármacos dessa classe: doxazosina, prazosina e terazosina Contribuem de modo favorável e discreto no metabolismo lipídico e glicídico; melhoram sintomatologia da hipertrofia prostática benigna
Vasodilatadores diretos	Efeitos da hidralazina: cefaleia, <i>flushing</i> , taquicardia reflexa e reação lúpus-like (dose-dependente), anorexia, náuseas, vômito e diarreia. Efeitos do minoxidil: hirsutismo (em até 80% dos casos) e taquicardia reflexa	Classe representada por hidralazina e minoxidil Uso dessa medicação deve ser cuidadoso em pacientes com doença arterial coronariana e evitado naqueles com aneurisma dissecante da aorta e episódio recente de hemorragia cerebral
Inibidores diretos da renina	Boa tolerabilidade. Podem causar em < 1% dos casos: <i>rash</i> cutâneo, diarreia (em geral, doses > 300 mg/dia), aumento de CPK e tosse. Contraindicados na gravidez	Único fármaco da classe para uso é o alisquireno Não existem evidências de seus benefícios sobre morbimortalidade

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; BCC: bloqueadores do canal de cálcio; BB: betabloqueadores.

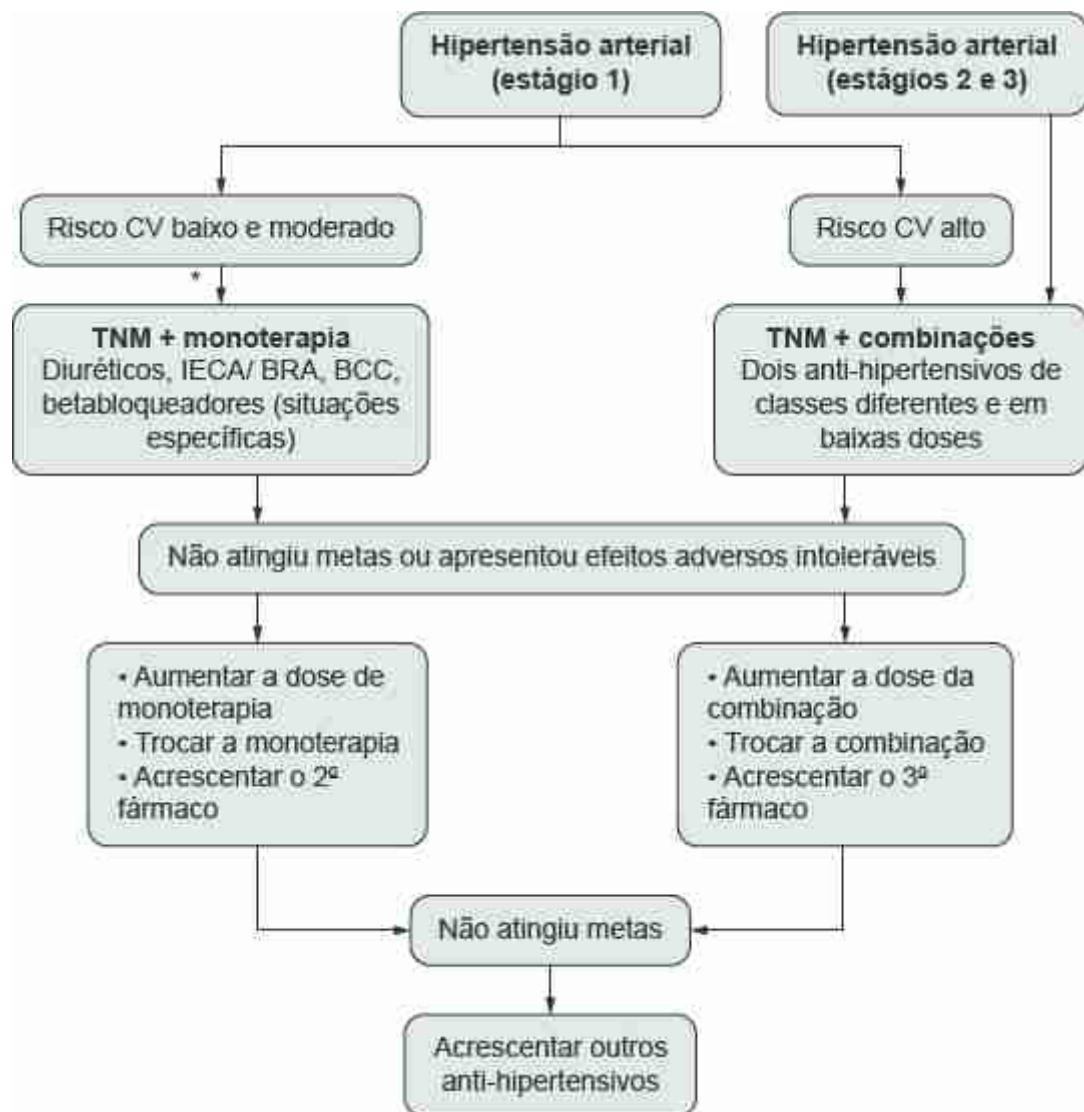


Figura 17.2 Algoritmo para tratamento ambulatorial da HAS. *Quando as medidas não farmacológicas não surtirem efeito após um período inicial de, pelo menos, 90 dias. TNM: tratamento não medicamentoso. Adaptada da 7^a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial e de Malachias et al., 2016.¹

BIBLIOGRAFIA

1. Malachias MVB, Póvoa RMS, Nogueira AR, Souza D, Costa LS, Magalhães ME. 7^a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2016;107:1-104.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-4.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/APA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269-324.

Matheus Crivelin Zanatta • Dirceu Rodrigues de Almeida

INTRODUÇÃO

Insuficiência cardíaca (IC) refere-se à incapacidade cardíaca de bombear o sangue de maneira adequada, a fim de atender às necessidades metabólicas sistêmicas.

Pode resultar de insuficiência sistólica [fração de ejeção reduzida (ICFER)] que causa sinais de baixo débito, congestivo pulmonar e/ou sistêmico, insuficiência diastólica [fração de ejeção preservada (ICFEP)], que causa sinais congestivos predominantes, ou, ainda, aumento da necessidade corporal acima do limite cardíaco (alto débito cardíaco), anemia, sepse, hipertireoidismo e obesidade.

DIAGNÓSTICO

Eminente clínico, com a procura sistemática de sinais e sintomas de baixo débito cardíaco e da congestão pulmonar e/ou sistêmica, pode ser auxiliado por exames laboratoriais e de imagem. Os critérios de Framingham também podem ser utilizados para diagnóstico de IC, considerada quando da existência de dois critérios maiores ou um maior e dois menores:

■ Critérios maiores:

- Refluxo hepatojugular
- Terceira bulha
- Turgência jugular
- Dispneia paroxística noturna
- Crepitação pulmonar
- Cardiomegalia na radiografia
- Edema agudo de pulmão
- Perda de > 4,5 kg em 5 dias de tratamento
- Pressão venosa jugular > 16 cmH₂O

■ Critérios menores:

- Edema bilateral de tornozelos
- Hepatomegalia
- Taquicardia
- Tosse noturna
- Dispneia às atividades habituais
- Derrame pleural
- Diminuição da capacidade funcional.

Ecocardiograma

Possibilita avaliar a função sistólica e diastólica, alterações estruturais, muscular e valvares, os diâmetros das cavidades, as pressões de enchimento e pulmonar, além de calcular a FE. Deve ser repetido sempre que houver mudanças do quadro de base, ou de 3 a 6 meses após o início do tratamento, visando a avaliar o remodelamento cardíaco. Caso seja inconclusivo, principalmente nas caracterizações estruturais, pode-se lançar mão da ressonância magnética cardíaca.

Peptídios natriuréticos

Auxiliam o diagnóstico, além de apresentar um alto valor preditivo negativo e papel prognóstico. Espera-se redução após a implementação do tratamento. Em nível ambulatorial, tem papel principal para excluir o diagnóstico (BNP < 35 a 50 ou NT-proBNP < 125). Para pacientes em uso de sacubitril/valsartana, deve-se solicitar o NT-proBNP, pois esse medicamento diminui a degradação do BNP, aumentando seus valores.

CLASSIFICAÇÃO

Há três formas de classificar a IC:

- De acordo com a FE:
 - IC com FE preservada: FE $\geq 50\%$
 - IC com FE reduzida: FE $< 50\%$
- De acordo com a gravidade dos sintomas, utilizando a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA):
 - NYHA I: ausência de sintomas para atividades rotineiras
 - NYHA II: limitação leve. Atividades físicas habituais causam sintomas
 - NYHA III: limitação importante, porém confortável no repouso. Sintomas com atividades menos intensas que as habituais
 - NYHA IV: sintomas no repouso. Incapacidade de realizar qualquer atividade
- De acordo com a progressão da doença:
 - Estágio A: fatores de risco para IC, sem alterações estruturais
 - Estágio B: doença estrutural instalada, sem sintomas de IC
 - Estágio C: doença estrutural instalada. Sintomas prévios ou atuais de IC
 - Estágio D: IC refratária ao tratamento clínico.

PREVENÇÃO

Pacientes no estágio A

Beneficiam-se principalmente do controle de fatores de risco: controle de hipertensão, do diabetes melito e da dislipidemia, cessação de tabagismo e interrupção da ingestão de álcool e perda de peso diante da obesidade.

Pacientes no estágio B e C

Recomenda-se a prescrição de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), antagonistas da aldosterona e betabloqueador (BB). Diuréticos (furosemida ou tiazídicos) são empregados para a prevenção ou o tratamento da congestão.

TRATAMENTO

Não farmacológico

- Exercício físico aeróbico e resistido
- Vacinação contra *influenza* e pneumococo
- Cessação de tabagismo e interrupção da ingestão alcoólica
- Restrição de sódio e água para os pacientes sintomáticos ou que já foram hospitalizados por descompensação (Tabela 18.1).

Tabela 18.1 Medicações que podem exacerbar descompensações de insuficiência cardíaca.

- Sulfametoxazol + trimetropim
- Glitazonas
- Nifedipino
- Diltiazem
- Ibuprofeno
- Diclofenaco
- Naproxeno
- Medicações antiarrítmicas (exceto amiodarona)
- Cilostazol
- Ciclofosfamida

- Transtuzumabe
- Infliximabe (se > 5 mg/kg)
- Haloperidol
- Eritromicina
- Carbamazepina
- Glicocorticoides

Farmacológico

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Reduzem a mortalidade, a internação hospitalar e os sintomas. Recomenda-se o uso em todos os pacientes com IC, salvo contra-indicação (gravidez, estenose bilateral de artérias renais). Deve-se iniciar em doses baixas e titular até a dose-alvo, monitorando função renal, hiperpotassemia e hipotensão.

Considerar o paciente intolerante aos IECA se ele apresentar tosse debilitante ou angioedema, caso em que se recomenda a troca por BRA. Podem ocorrer aumentos da creatinina e do potássio no início do tratamento, que devem ser monitorados principalmente em pacientes hipovolêmicos e diabéticos idosos.

Bloqueadores dos receptores de angiotensina

Reduzem a mortalidade, a internação hospitalar e os sintomas, representando uma alternativa com a mesma eficácia dos IECA, mas recomendados quando o paciente for intolerante a esta classe.

Deve-se iniciar em doses baixas e titular até a dose-alvo, monitorando função renal, hiperpotassemia e hipotensão. Não se recomenda a associação de IECA aos BRA.

Betabloqueadores

Reduzem a mortalidade, a internação hospitalar e os sintomas. Recomenda-se o uso em todos os pacientes com IC, salvo contra-indicação, que é muito rara. Essa classe deve ser introduzida quando o paciente estiver clinicamente estável.

Os fármacos estudados para IC são carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol. Os pacientes podem referir piora funcional no início do tratamento com BB, com melhora após algumas semanas de tratamento. Por isso, devem ser iniciados em doses baixas, com ajuste a cada 2 semanas, até a dose-alvo.

Caso o paciente apresente piora dos sintomas de IC, aumentar a dose de diurético ou vasodilatador, antes de diminuir a de BB. Em pacientes asmáticos ou com doença pulmonar obstrutiva crônica, dar preferência aos BB com seletividade beta-1 (bisoprolol ou metoprolol).

Antagonista da aldosterona

Diminui a mortalidade, a internação hospitalar e os sintomas. Recomenda-se o uso em todos os pacientes com IC, salvo contra-indicação (gravidez e hiperpotassemia intratável). Monitorar função renal e hiperpotassemia.

Inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina (sacubitril/valsartana)

Também reduz a mortalidade, a internação hospitalar e os sintomas. Recomenda-se a troca de IECA ou BRA por sacubitril/valsartana quando o paciente se mantiver sintomático apesar da terapia tripla em doses otimizadas.

Deve-se esperar 36 h entre a retirada do IECA e a introdução do sacubitril/valsartana, pausa desnecessária no caso do BRA. Monitorar função renal, pressão arterial e potássio no início do tratamento.

Digoxina

Reduc sintomas e hospitalização na IC com FE reduzida. É recomendada para pacientes que continuam sintomáticos após a otimização com IECA, BB e espirotonolactona, e, também, para aqueles com persistência de terceira bulha.

Recomendada para controle de frequência após a otimização com BB, principalmente quando da ocorrência de fibrilação atrial. A dose deve ser ajustada levando-se em consideração idade, sexo, superfície corporal, função renal e concomitância ou não de fibrilação atrial (recomenda-se utilizar a ferramenta eletrônica Digoxin Calculator, com versões tanto em aplicativo quanto na internet).

Como regra geral, 0,25 mg/dia para homens e 0,12,5 mg/dia para mulheres, mantendo-se o nível sérico abaixo de 1 ng/ml. Deve-se reduzir a dose em 50% se o clearance de creatinina for inferior a 30%.

Ivabradina

Diminui a mortalidade e a internação hospitalar, estando indicada para pacientes com ritmo sinusal, FE < 35% e que se mantém com frequência cardíaca > 70 apesar da terapia otimizada com BB em dose máxima. Não deve ser usada se o paciente apresentar fibrilação atrial, estando contraindicada na gestação.

Diuréticos

Os diuréticos de alça (furosemida) têm indicação formal no tratamento da IC aguda, com sinais de congestão. Nos pacientes crônicos sintomáticos e mesmo assintomáticos, devem ser usados para tratamento ou prevenção da congestão e consequente hospitalização.

Administrar os tiazídicos em associação à furosemida em pacientes mais graves e com sinais de resistência a doses crescentes de furosemida.

Hidralazina e nitrato

Indicados para pacientes que apresentem contraindicação ou sejam intolerantes ao uso de IECA/BRA ou para auxílio no controle da hipertensão arterial. Têm indicação especial em pacientes afrodescendentes, já com terapia tripla otimizada, que mantém NYHA III-IV. Nesse grupo, a associação de nitrato e hidralazina à terapia tripla mostrou significativa redução de mortalidade e hospitalização.

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

Grandes estudos não conseguiram comprovar redução de mortalidade com o emprego das mesmas classes usadas na IC de FE reduzida (Tabela 18.2). Contudo, as medicações reduzem morbidades, como sintomas e hospitalizações, e bloqueiam a ativação neuro-hormonal presente também na ICFEP.

Recomenda-se tratar as comorbidades associadas, como diabetes, obesidade, hipertensão arterial, taquicardia, fibrilação atrial, isquemia miocárdica e apneia do sono.

Atualmente, a metformina compreende o fármaco de escolha no tratamento do diabetes ou da disglicemia em pacientes com IC. Diuréticos são importantes para o alívio de sintomas e prevenção da congestão. E treinamento físico é recomendado para alívio de sintomas e melhora da qualidade de vida.

Tabela 18.2 Recomendações terapêuticas na IC com FE reduzida.

Medicação	Dose inicial	Dose alvo
IECA		
Captopril	6,25 mg 3 vezes/dia	50 mg 3 vezes/dia
Enalapril	2,5 mg 2 vezes/dia	10 a 20 mg 2 vezes/dia
BRA		
Losartana	25 a 50 mg 1 vez/dia	100 a 150 mg 1 vez/dia
Valsartana	40 a 80 mg 1 vez/dia	320 mg 1 vez/dia
Antagonista de aldosterona		
Espironolactona	25 mg 1 vez/dia	25 a 50 mg 1 vez/dia
Betabloqueador (considerar doses maiores, se peso acima de 80 kg)		
Carvedilol	3,125 mg 2 vezes/dia	50 mg 2 vezes/dia
Succinato de metoprolol	25 mg 1 vez/dia	200 mg 1 vez/dia
Bisoprolol	1,25 mg 1 vez/dia	10 mg 1 vez/dia
INRA		
Sacubitril/valsartana	24/26 mg 2 vezes/dia	97/103 mg 2 vezes/dia

Ivabradina	5 mg 2 vezes/dia	7,5 mg 2 vezes/dia
Hidralazina/isossorbida	25/20 mg 3 vezes/dia*	100/40 mg 3 vezes/dia*

*Para maior eficiência do tratamento com nitrato, deve-se respeitar um período livre do fármaco, recomendando-se, dessa forma, o uso às 8 h, 14 h e 20 h.

BIBLIOGRAFIA

- Breathett K, Allen LA, Udelson J, Davis G, Bristow M. Changes in left ventricular ejection fraction predict survival and hospitalization in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9.
- Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):97-112.
- Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):e1-90.
- Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10. ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
- Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett Jr JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):976-82.
- Temporelli PL, Scapellato F, Eleuteri E, Imparato A, Giannuzzi P. Doppler echocardiography in advanced systolic heart failure: a noninvasive alternative to Swan-Ganz catheter. *Circ Heart Fail*. 2010;3:387.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128:1810.

Bernardo de Lima Siqueira + Luis Carlos Uta Nakano

INTRODUÇÃO

A aterosclerose se caracteriza por aumento da deposição de lipídios e material fibroso nas paredes das artérias e obstrução desses vasos, causando doença cardiovascular, cerebrovascular e doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). Esta última pode acometer qualquer artéria do corpo, mas, em virtude da maior prevalência e do impacto na qualidade de vida dos pacientes, o enfoque deste capítulo será a DAOP dos membros inferiores (MMII).

EPIDEMIOLOGIA E RASTREIO

Estima-se a prevalência da DAOP em até 10% da população acima de 55 anos, e seus principais fatores de risco são os mesmos relacionados com a sua causa mais comum: doença aterosclerótica. Torna-se mais frequente com o avançar da idade, é 30% mais comum em diabéticos que não diabéticos e até 55% dos pacientes com DAOP são hipertensos. Além de fator de risco, o tabagismo tem relação com a gravidade e a progressão da doença. Casos de DAOP em pacientes jovens, sem fatores de risco clássicos, com início abrupto ou rapidamente progressivos devem levantar a suspeita de etiologias menos comuns, como hiperhomocisteinemia e estados de hipercoagulabilidade. Os principais fatores de risco para atherosclerose/DAOP são:

- Idade avançada
- Diabetes melito
- Hipertensão arterial sistêmica
- Dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia)
- Tabagismo
- Sedentarismo
- Sobre peso/obesidade.

Muitos autores a consideram o mais importante marcador de morbidade e mortalidade cardiovascular. Doença arterial coronariana e doença cerebrovascular são encontradas em até 16% dos pacientes com alteração da perfusão dos MMII pelo índice tornozelo-braquial (ITB), e o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE) parece independente da ocorrência de sintomas nos MMII.

Por isso, algumas sociedades têm indicado rastreio para DAOP, por exemplo, para ≥ 65 anos ou ≥ 50 anos com história de tabagismo ou diabetes. Entretanto, dados sobre efetividade do rastreio e da utilidade para instauração de medidas terapêuticas são ainda conflitantes, sem uma recomendação formal.

QUADRO CLÍNICO E HISTÓRIA NATURAL

A obstrução total ou parcial das artérias dos MMII provoca redução do fluxo de sangue para a musculatura responsável por atividades, como a ortostase e a deambulação, determinando os três modos básicos de apresentação clínica (não obrigatoriamente sequenciais): pacientes assintomáticos, claudicação intermitente (CI) e isquemia crítica do membro (ICM).

Pacientes assintomáticos

A maioria dos pacientes com DAOP é assintomática, o que dificulta o diagnóstico. Mesmo obstruções $> 60\%$ do diâmetro arterial podem não promover sintomas.

Por vezes, limitações impostas por outras comorbidades (p. ex., pacientes acamados após AVE) podem impedir o paciente de deambular e manifestar os sintomas. Ainda, os pacientes tendem a limitar de maneira inconsciente suas atividades para evitar os sintomas, mascarando o quadro clínico e retardando o início de medidas terapêuticas.

Boa parte desses pacientes jamais desenvolverá sintomas, mas há estudos que demonstram maior dependência e redução da capacidade de exercício ao longo da vida quando comparados a não portadores

de DAOP. Quando submetidos a um teste de 6 min de caminhada, mostram-se muitas vezes com limitações superiores àqueles que procuram espontaneamente assistência médica por sintomas de isquemia dos MMII.

Claudicação intermitente

A maioria dos pacientes que procura atendimento queixa-se de fadiga ou dor em panturrilhas (mais comum), coxas ou nádegas ao caminhar, limitando a distância que o paciente consegue percorrer e, por vezes, obrigando-o a parar de caminhar. Os sintomas são em geral aliviados por um breve momento de repouso, quando então o paciente pode retomar sua caminhada, voltando a sentir os sintomas à medida que prossegue com a atividade. Esse quadro é chamado de CI.

Com a progressão da doença, os sintomas tornam-se mais frequentes e os pacientes passam a conseguir caminhar distâncias cada vez menores livres de dor, precisando parar por dor insuportável a distâncias também cada vez mais curtas, principalmente em aclives. A doença raramente evolui, principalmente se controlados os fatores de risco. A taxa de amputação em 5 anos é inferior a 5%.

Isquemia crítica do membro

ICM se refere àqueles pacientes que apresentam dor de repouso ou lesões ulceradas isquêmicas/gangrena do membro. Aqui, a obstrução ao fluxo arterial é tanta que não mais se fornece o mínimo de oxigênio e nutrientes necessário para a atividade metabólica do músculo em repouso ou para manutenção da integridade dos tecidos.

A dor de repouso pode ser referida como queimação, parestesias ou sensação de frio desconfortável que frequentemente atrapalham o sono do paciente. Em geral, a dor piora com a elevação do membro afetado e melhora com seu posicionamento para baixo (p. ex., paciente sentado à beira da cama, com as pernas pendentes). A queimação/dor pode ser intensa, refratária ao uso de narcóticos, cuja intensidade é potencialmente reduzida com a progressão da doença, em razão da morte de tecido nervoso (neuropatia isquêmica). Dormência pode corresponder a neuropatia isquêmica ou estar relacionada com a frequente coexistência de neuropatia diabética nesses pacientes.

A ICM denota alta gravidade, com taxas de amputação e morte em 6 meses de 40 e 20%, respectivamente, dados facilmente compreendidos ao se lembrar do caráter sistêmico da doença aterosclerótica, sendo a DAOP apenas uma de suas manifestações. Ainda, em pacientes diabéticos, o surgimento de lesões isquêmicas de MMII implica maior mortalidade por todas as causas, inclusive IAM e AVE.

DIAGNÓSTICO

Mais de 80% dos diagnósticos de DAOP podem ser feitos pela combinação de achados de anamnese e exame físico.

Anamnese e exame físico

Questionar ativamente sobre as queixas clássicas de IC, dor de repouso e lesões cutâneas/úlceras de MMII prévias, identificar o grau de redução da funcionalidade do paciente (p. ex., questionar atividades que deixou de realizar nos últimos meses/anos) e avaliar fatores de risco para aterosclerose.

É fundamental avaliar o tempo de início e progressão dos sintomas, diferenciando o caráter crônico e progressivo geralmente encontrado na DAOP de início abrupto e piora rápida característicos de causas como tromboses arteriais agudas e ateroembolismo.

No exame físico, aferir a pressão arterial, buscar sinais de insuficiência cardíaca (IC) (p. ex., edema de MMII, congestão hepática e/ou pulmonar), complicações do tabagismo como doença pulmonar obstrutiva crônica (sibilância, cianose, alterações da forma do tórax) e do diabetes (redução da sensibilidade e de reflexos tendinosos profundos) e atentar-se para achados que indiquem etiologias diferentes para o quadro (Tabela 19.1).

Na avaliação vascular dos MMII, são possíveis:

- Alterações da coloração com palidez e/ou cianose em posição de repouso/elevação do membro afetado, ou eritrocianose quando pendente (palidez e/ou cianose fixas denotam maior gravidade)
- Diferença de temperatura, com o membro isquêmico mais frio
- Queda de pelos, unhas espessadas e irregulares, calosidades, pele seca e descamativa
- Pulsos arteriais reduzidos ou ausentes
- Hipotrofia muscular
- Úlceras e gangrena.

Úlceras e gangrena são mais comuns na porção distal do pé e dos artelhos, eventualmente precedidas por trauma local, aparecendo secas (sem infecção) ou úmidas (gangrena infectada), e characteristicamente dolorosas (o que pode ajudar a diferenciar casos de pé diabético, geralmente com úlceras indolores). Edema pode acontecer pelo próprio hábito de manter o membro pendente para alívio da dor, mas, quando surge, é

importante fazer diagnóstico diferencial com trombose venosa profunda, linfangite e celulite possivelmente secundárias a úlceras ou gangrenas infectadas.

Índice tornozelo-braquial

O ITB é um exame relativamente simples e barato para confirmar a suspeita clínica de DAOP dos MMII, sendo realizado com um esfigmomanômetro e um Doppler portátil de fluxo.

Tabela 19.1 Diagnóstico diferencial de isquemia de MMII.

Patologia	Pistas diagnósticas
Oclusão arterial aguda	Início abrupto de dor, dormência, palidez e/ou cianose locais, com piora rápida dos sintomas
Ateroembolismo	Procedimento com cateterização arterial recente, presença de livedo reticular, disfunção renal, eosinofilia
Embolia séptica	Febre, toxemia, sopro cardíaco, diagnóstico de endocardite
Dissecção aórtica aguda	Dor torácica com irradiação para dorso, dor abdominal, início abrupto, sopro cardíaco/abdominal, massa pulsátil abdominal assimetria de pulsos e pressão arterial entre os membros superiores
Síndrome do anticorpo antifosfolipídio	Embolias venosas/arteriais prévias, história de abortamento, diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico

Para medir a pressão nos MMII, o paciente deve permanecer em repouso por 15 a 30 min. Posiciona-se o manguito do esfigmomanômetro logo acima do tornozelo do paciente e o transdutor do aparelho de Doppler vascular sobre o local do pulso pedioso. Então, insufla-se o manguito até que o sinal sonoro do pulso desapareça, seguido do esvaziamento lento do manguito, até o retorno do sinal, registrando-se o valor da pressão sistólica. Repete-se o procedimento para o pulso tibial posterior do mesmo membro. Em seguida, faz-se um procedimento semelhante, utilizando-se o sonar, para determinar a pressão sistólica em cada braço.

O valor mais alto determinado em cada pé é tradicionalmente usado como o numerador para o cálculo do ITB daquele membro, enquanto a pressão sistólica mais alta entre os membros superiores é usada como denominador:

$$\text{ITB} = \frac{\text{Maior PAS aferida no membro inferior}}{\text{Maior PA aferida entre os membros superiores}}$$

O valor normal do ITB vai de > 0,9 até 1,3. Um ITB ≤ 0,9 aliado a um quadro clínico compatível confirma o diagnóstico de DAOP e, quanto mais baixo o valor do ITB, mais grave deve ser a doença arterial e pior o seu prognóstico. Pacientes com quadro clínico altamente sugestivo, mas com ITB > 0,9 de repouso, podem ter as medidas aferidas após um teste de esforço.

Existe um aumento na pressão arterial sistólica, como resposta fisiológica ao exercício, que pode não ser acompanhada por aumento proporcional na pressão do membro inferior afetado, diminuindo o ITB e revelando uma obstrução ao fluxo arterial, não percebida ao repouso. Pacientes que desenvolvam sintomas durante o teste, mas com ITB pós-teste igual ou ligeiramente maior que o de repouso, devem ter a hipótese de DAOP praticamente descartada e ser investigados para outras causas.

É importante ressaltar que valores de ITB > 1,3 não são protetores. Na verdade, podem ser encontrados em pacientes com artérias “duras”, pouco compressíveis pelo manguito do esfigmomanômetro, por um alto grau de calcificação das paredes arteriais, o chamado índice superestimado (comum em diabéticos e renais crônicos).

Exames complementares

Nem todos os pacientes demandam uma “bateria” de exames para avaliação do quadro vascular. Apenas exames que confirmam a doença arterial (em caso de dúvida diagnóstica) ou que alterem o plano terapêutico do doente devem ser realizados, como:

- Hemograma
- Glicemia de jejum
- Perfil lipídico de jejum (colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos)
- Creatinina
- Urina tipo 1
- Albumina/pré-albumina (avaliação nutricional em pacientes com ICM).

Os exames de imagem possibilitam complementar a avaliação da gravidade das lesões, com medidas objetivas, mas se destinam principalmente à avaliação da topografia das lesões e ao estudo da anatomia do paciente, essenciais nos casos em que se cogitam intervenções de revascularização do membro.

A ultrassonografia com Doppler (US Duplex) é um exame pouco invasivo e tem sensibilidade e especificidade para estenoses $\geq 50\%$ de até 86 e 98%, respectivamente. A angiotomografia representa o exame mais usado para diagnóstico e programação terapêutica. Outros exames possíveis são a angiografia magnética e a angiografia.

TRATAMENTO

O médico generalista deve conseguir manejar a maioria dos pacientes com DAOP, garantindo o seu acesso a medidas relativamente simples, mas com grande impacto na redução da morbimortalidade cardiovascular. Assim, precisa se atentar a três situações que o obrigam a cogitar um tratamento mais invasivo da patologia: CI limitante, dor de repouso e lesões isquêmicas do membro.

O tratamento inicial é eminentemente clínico, com controle dos fatores de risco, e medidas específicas, como exercício programado para desenvolvimento de circulação colateral e terapia farmacológica específica. Combinados, tornam possível diminuir a mortalidade por todas as causas em até 65% e o alívio dos sintomas.

Pacientes sedentários e com sobrepeso/obesidade devem ser orientados a iniciar atividade física e perder peso. Programas supervisionados de atividade física, além de reduzirem o risco cardiovascular, aumentam a capacidade total de caminhada livre de dor e promovem um ganho de funcionalidade (recomendação nível IA pela American College of Cardiology/American Heart Association). De modo geral, o paciente deve ser orientado a realizar 30 a 45 min de caminhada, 3 a 4 vezes/semana, em uma velocidade moderada, até que a dor lhe impeça de continuar. Após um período breve de repouso e alívio da dor, o paciente deve retomar a caminhada até novamente alcançar o limite da dor. Com o tempo, a distância livre de dor aumentará, e o paciente deve ser orientado a aumentar a intensidade do exercício.

Terapia antiplaquetária (p. ex., ácido acetilsalicílico 75 a 325 mg/dia) é recomendada para todos os pacientes com DAOP. Uma análise de subgrupo do Antiplatelet Trialists' Collaboration mostrou redução em torno de 20% na incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com DAOP. Todos devem também ser encorajados a cessar o tabagismo, com suporte psicoterápico e medidas farmacológicas que conhecidamente aumentam a taxa de sucesso no abandono desse hábito. Dos pacientes com IC, 8% dos que cessam o tabagismo evoluem para dor em repouso em até 6 anos (taxa bem inferior aos 79% dos que continuam fumando).

Outras medidas farmacológicas e não farmacológicas direcionadas ao controle dos demais fatores de risco, associados a aterosclerose e DAOP, como diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, estão detalhadas em capítulos específicos deste livro.

Pacientes assintomáticos

Apesar de os pacientes assintomáticos terem baixas taxas de progressão para desenvolvimento de sintomas ao longo dos anos, apresentam risco cardiovascular igualmente alto ao de pacientes sintomáticos, de maneira que merecem atenção de uma equipe multiprofissional.

Por isso, ainda que o rastreio e o diagnóstico precoce não tenham seu papel bem definido até o momento, sugere-se que pacientes que, por qualquer motivo, recebam o diagnóstico de DAOP sejam estratificados quanto ao risco cardiovascular, dando-se início, ao menos, às medidas não farmacológicas de controle dos fatores de risco classicamente envolvidos, como sobrepeso, sedentarismo e tabagismo de imediato. Não há benefício na revascularização do membro na ausência de sintomas.

Pacientes com claudicação intermitente

Dados do CLEVER trial mostraram que um programa de exercícios supervisionado aumentou mais tempo máximo de caminhada em relação a terapias farmacológicas e de revascularização do membro. Além do programa de exercícios supervisionados, é possível utilizar medicações específicas para aliviar os sintomas de claudicação. O cilostazol, a medicação com mais dados na literatura que dão suporte ao seu uso na claudicação, é um inibidor da fosfodiesterase III que diminui a contração da musculatura lisa dos vasos e reduz a agregação plaquetária, podendo ter efeitos também na redução dos níveis séricos de triglicerídeos e no aumento dos níveis de HDL-c. Alternativa ao cilostazol, com resultados inferiores e menos estudos que comprovem a sua eficácia, a pentoxifilina é um derivado da metilxantina que atua basicamente reduzindo a viscosidade sanguínea. Na Tabela 19.2, há informações sobre esses fármacos e sugestão de prescrição.

Tabela 19.2 Medicamentos, prescrições e cuidados para pacientes com claudicação intermitente.

Medicamento	Sugestão de prescrição	Cuidados
Cilostazol (comprimidos de 50 ou 100 mg)	50 mg 1 vez/dia na 1 ^a semana; aumentar para 50 mg 2 vezes/dia na 2 ^a semana; alcançar dose máxima de 100 mg 2 vezes/dia na 3 ^a semana	Contraindicado em casos de insuficiência cardíaca congestiva (risco de redução da função ventricular e descompensação clínica)
Pentoxifilina (comprimidos de 400 e 600 mg)	400 a 600 mg 3 vezes/dia, em pacientes que não se adaptem ao cilostazol	Interação com varfarina, com aumento do risco de sangramentos

Pacientes que mantenham sintomatologia limitante e refratária à terapia descrita podem ser encaminhados para seguimento conjunto com cirurgião vascular, com avaliação de indicação de terapias de revascularização.

Pacientes com isquemia crítica do membro

Com frequência, pacientes com dor de repouso e lesões isquêmicas ulceradas/gangrena exigem desbridamento e outros cuidados específicos com a ferida, além de terapia de revascularização. Por isso, recomenda-se que esses casos sejam acompanhados em seguimento conjunto com a equipe de cirurgia vascular.

Centros de tratamento especializados que combinam terapia com pressão negativa, desbridamento intensivo e antibioticoterapia alcançam até 55% de cura de úlceras isquêmicas, embora constitua um tratamento laborioso, demorado e de resultados incertos. A despeito do tratamento adequado, 25% dos pacientes têm seu membro amputado e até 25% morrem de complicações cardiovasculares em 1 ano. Terapias com prostanoïdes, vasodilatadores e oxigênio hiperbárico não têm efeito comprovado.

Deve fazer parte do planejamento terapêutico desses pacientes a avaliação dos eventuais benefícios dos efeitos de um tratamento de revascularização, dado que muitos deles apresentam baixas funcionalidade e expectativa de vida decorrentes de complicações de suas comorbidades, considerando também as taxas consideráveis de complicações e de reabordagem cirúrgica. A angioplastia, uma opção em caso de pacientes com risco cirúrgico proibitivo, vem sendo cada vez mais usada.

Em suma, os objetivos do tratamento devem ser centrados no paciente, levando em consideração sua funcionalidade e expectativas. Nos casos de lesões inabordáveis ou nos quais a revascularização não representa uma opção, cuidados intensivos da lesão, preferencialmente em um centro de referência, podem promover taxas de cura satisfatórias em pacientes motivados e com ferimentos superficiais ou, talvez, evitar amputação do membro em pacientes de alto risco que estejam se aproximando do fim da vida.

BIBLIOGRAFIA

- Berger JS, Davies MG. Overview of lower extremity peripheral artery disease. UpToDate. 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease>. Acesso em: 8 dez. 2018.
- Dosluoglu HH. Lower extremity arterial disease: general considerations. In: Cronenwett JL, Johnston KW, (eds.). Rutherford's vascular surgery. 8. ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1660-74.
- Hayward RA. Screening for lower extremity peripheral artery disease. UpToDate. 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-lower-extremity-peripheral-artery-disease>. Acesso em: 8 dez. 2018.
- Mitchell E. Noninvasive diagnosis of arterial disease. UpToDate. 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-diagnosis-of-arterial-disease>. Acesso em: 8 dez. 2018.
- Pimenta RFE, Maffei FHA, Mariúba JVO, Lastória S. Aterosclerose obliterante periférica: epidemiologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico. In: Maffei FHA, et al., organizadores. Doenças vasculares periféricas. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 1217-35.
- Simons JP, Schanzer A. Lower extremity arterial disease: decision making and medical treatment. In: Cronenwett JL, Johnston KW, (eds.). Rutherford's vascular surgery. 8. ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1675-700.

Fernanda Maia de Araujo • Gabriel Kanhouche •
Valdir Ambrósio Maleses

ESTENOSE MITRAL

No Brasil, a principal causa da estenose mitral é a doença reumática. Embora sua incidência tenha diminuído nos jovens, ainda se observam suas sequelas cardíacas na população brasileira. Nos países mais desenvolvidos, a prevalência de estenose mitral degenerativa (calcificação do anel mitral) é maior em decorrência do envelhecimento populacional. Há também outras causas menos frequentes, como as congênitas, doenças reumatológicas, medicações, doença de Fabry e lesão actínica pós-radioterapia. E outras condições fisiopatológicas que obstruem a via de saída do átrio esquerdo, como endocardite, trombo ou mixoma, podem simular essa condição.

A febre reumática representa cerca de 90% ou mais das causas de estenose mitral no Brasil, na qual essa condição surge em decorrência do processo cicatricial pós-inflamatório – as cúspides tornam-se espessadas, muitas vezes com calcificação, além de fusão comissural e subvalvar, o que resulta na redução progressiva da mobilidade e da área de abertura efetiva. A diminuição da área valvar mitral causa aumento da pressão no átrio esquerdo com gradiente de pressão entre o átrio e o ventrículo esquerdo. A pressão do átrio esquerdo elevada pode ser transmitida para a circulação pulmonar (veias e capilares) e, na evolução, para as cavidades direitas.

Quadro clínico

Pacientes com estenose mitral, mesmo aqueles com graus avançados, podem ser assintomáticos durante algum tempo, embora, em geral, os sintomas apareçam entre a 3^a e a 4^a década de vida se a causa for reumática e em idosos nas causas degenerativas. O sintoma mais comum da estenose mitral é a dispneia, que constitui a expressão do aumento da pressão na circulação venocapilar pulmonar. A dispneia inicia-se aos grandes esforços e progride para médios e pequenos esforços, sendo comum o relato de ortopneia ou dispneia paroxística noturna. As palpitações rítmicas costumam ocorrer associadas à dispneia durante esforço físico ou mesmo em repouso e podem significar crises de fibrilação atrial. Embora menos frequente, a primeira manifestação da doença pode ser um episódio de embolia arterial periférica ou para o sistema nervoso central, de fibrilação atrial ou de hipertensão pulmonar. A associação de estenose mitral com fibrilação atrial tem alto risco tromboembólico.

Ao exame físico, nos pacientes com hipertensão pulmonar e sobrecarga do ventrículo direito podem ser observados estase jugular e hepatomegalia além dos sinais de congestão pulmonar. À ausculta, na região do foco mitral, percebem-se hiperfonesa da primeira bulha, estalido de abertura mitral (clique protodiastólico) e sopro diastólico em ruflar, mais intenso no início da diástole, que pode aumentar de intensidade ao final da diástole (reforço pré-sistólico) nos pacientes em ritmo sinusal. O paciente pode se apresentar com bochechas rosáceas – fácie mitral –, aspecto decorrente do baixo débito nas estenoses graves.

Diagnóstico

A radiografia de tórax revela sinais de congestão pulmonar (aumento da intensidade dos vasos pulmonares do hilo), aumento do átrio esquerdo caracterizado por elevação do brônquio fonte esquerdo, duplo contorno e quarto arco, além da retificação ou do abaulamento do tronco da artéria pulmonar que pode indicar aumento da pressão pulmonar, e aumento do ventrículo direito nos casos mais avançados. Ao eletrocardiograma, pode haver sinais de sobrecarga do átrio esquerdo, indicada por ondas P com duração aumentada em DII e fase negativa lenta (bifásica) em V₁. Pode ocorrer fibrilação atrial, compreendendo uma das complicações frequentes. Hipertensão pulmonar é suspeitada se houver sinais de sobrecarga ventricular direita, ou seja, desvio do eixo elétrico de QRS para a direita e ondas R aumentadas em V₁, e S aumentada em V₅ e V₆.

O ecocardiograma com Doppler confirma o diagnóstico e complementa a análise da gravidade e da repercussão cardíaca. Os parâmetros importantes a observar são dimensões das cavidades cardíacas (particularmente do átrio esquerdo e das cavidades direitas), função sistólica de ambos os ventrículos, área valvar mitral, gradientes diastólicos máximo e/ou médio entre átrio e ventrículo esquerdos, pressão pulmonar, e diagnóstico e avaliação de lesões associadas. Pode ser utilizado para avaliar a morfologia valvar e determinar a possibilidade de tratamento com valvotomia percutânea por balão. A repetição do ecocardiograma com Doppler e a realização de exames como eletrocardiograma e radiografia de tórax são

úteis nos pacientes que apresentam mudanças dos sintomas e sinais clínicos. Costuma-se indicar o ecocardiograma transesofágico para aqueles com fibrilação atrial antes da cardioversão para pesquisa de trombos em átrio ou apêndice atrial esquerdos e para melhor avaliação da gravidade da insuficiência mitral quando necessário. A gravidade da estenose é em geral revelada pelo ecocardiograma com base na área valvar e no gradiente diastólico médio (Tabela 20.1).

Recomenda-se a cinecoronariografia para os pacientes com indicação cirúrgica da doença valvar e com risco aumentado de doença coronariana, mesmo sem sintomas, o que inclui homens com mais de 40 anos e mulheres no período da menopausa. O cateterismo cardíaco com estudo hemodinâmico pode ser útil para avaliar a gravidade da lesão valvar não esclarecida por exames não invasivos ou quando os dados clínicos são discordantes dos dados dos exames subsidiários não invasivos.

Tratamento

Nos pacientes assintomáticos e com estenose discreta, não há necessidade de medicação cardiovascular; entretanto, se a causa for doença reumática, recomenda-se profilaxia de novos surtos de febre reumática com penicilina benzatina 1.200.000 a cada 21 dias e de endocardite infecciosa.

Para pacientes com sintomas (classe funcional II ou maior) e estenose moderada a importante, recomenda-se iniciar tratamento com diuréticos, preferencialmente os de alça (furosemida com dose inicial de 40 mg/dia) e betabloqueadores (propranolol 40 a 160 mg/dia, ou atenolol 50 a 100 mg/dia ou metoprolol 25 a 100 mg/dia) para manter a frequência cardíaca em torno de 60 bpm.

Nos pacientes que não toleram betabloqueadores ou requerem medicação adjuvante para controle da frequência cardíaca, podem ser usados digoxina, na dose de 0,25 mg/dia ou menos (a metade da dose tem sido utilizada), ou bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos, como cloridrato de verapamil de 240 a 360 mg/dia e dose máxima de 480 mg, ou cloridrato de diltiazem com dose inicial de 60 a 240 mg/dia em duas ou três tomadas. Além disso, nos pacientes em classe funcional II ou maior ou sem sintomas, mas com complicadores como hipertensão pulmonar ou fibrilação atrial de início recente, e anatomia valvar favorável (escore de Wilkins menor que 8), recomenda-se como primeira opção a valvotomia mitral com cateter-balão (VMCB). Se houver contraindicações à VMCB (anatomia valvar desfavorável, trombo no átrio ou apêndice atrial esquerdo ou insuficiência mitral maior que discreta) e a classe funcional for maior que II, a cirurgia pode compreender a comissurotomia ou a substituição por prótese.

Tabela 20.1 Classificação da gravidade da estenose mitral.

Estenose mitral	Área valvar (cm ²)	Gradiente médio (mmHg)
Leve	> 2	< 5
Moderada	1,5 a 2	5 a 10
Importante	< 1,5	> 10
Crítica	< 1	> 10

Os pacientes que desenvolvem fibrilação atrial paroxística ou permanente devem receber anticoagulação oral contínua com inibidores da vitamina K, independentemente dos escores de risco tromboembólico. Não se recomenda na situação clínica da estenose mitral o uso de anticoagulantes de ação direta.

INSUFICIÊNCIA MITRAL

Pode ser primária, quando há alteração anatômica da estrutura da valva (p. ex., no prolapsos da valva mitral), ou secundária, quando as estruturas do aparelho mitral estão preservadas, mas há alteração geométrica que causa o refluxo (p. ex., na miocardiopatia dilatada). Neste capítulo, serão descritas as características da insuficiência mitral primária crônica, cujas principais causas são febre reumática, caracterizada pelo aumento da espessura com retração parcial das bordas das cúspides, e o prolapsos da valva mitral, por degeneração mixomatosa difusa (doença de Barlow) ou deficiência fibroelástica com ruptura de corda, acometendo mais frequentemente a cúspide posterior. Há também causas como endocardite infecciosa, doenças do colágeno e outras.

Na insuficiência mitral crônica, o ventrículo esquerdo dilata-se progressivamente, o que possibilita um maior volume de ejeção total para compensar o refluxo e manter o débito cardíaco; ocorre também dilatação do átrio esquerdo. Na fase inicial, a dilatação das cavidades esquerdas permite acomodar um volume maior sem aumento significativo da pressão diastólica. Esses fatores mantêm os indivíduos assintomáticos por vários anos. Entretanto, a longo prazo, os mecanismos intracelulares podem se deteriorar com aumento do volume sistólico final e diminuição da fração de ejeção.

Quadro clínico

Mesmo com graus avançados de insuficiência mitral, os pacientes podem permanecer assintomáticos durante anos. Em geral, os sintomas surgem quando há disfunção ventricular, sendo os principais fadiga e dispneia. Ao exame físico, notam-se aumento e deslocamento do *ictus cordis*, hipofonese da primeira bulha e sopro, em geral holossistólico, que se inicia com a primeira bulha, de caráter suave ou levemente rude, e se torna mais intenso na região do ápice, com irradiação para a axila. Nos pacientes com prolapsos da valva mitral, o sopro pode ser um pouco mais rude e meso e telessistólico nas formas menos avançadas da doença.

Diagnóstico

À radiografia de tórax, na insuficiência mitral crônica moderada a importante de longa evolução, pode haver aumento da área cardíaca decorrente de dilatação das cavidades esquerdas, observando-se certo grau de congestão pulmonar. O eletrocardiograma também pode mostrar sinais de sobrecarga de câmaras esquerdas; e fibrilação atrial pode ocorrer.

O ecocardiograma com Doppler confirma o diagnóstico, identifica as possíveis causas e os mecanismos da insuficiência, além de avaliar o grau de refluxo e a repercussão para as cavidades esquerdas e na circulação pulmonar. Nos pacientes com insuficiência mitral importante, mas sem sintomas, o ecocardiograma tem sido utilizado para acompanhamento dos diâmetros ventriculares e da função sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção). Os parâmetros que indicam insuficiência mitral importante são área do jato do refluxo mitral $\geq 40\%$ da área do átrio esquerdo, fração regurgitante $\geq 50\%$, volume regurgitante $\geq 60 \text{ ml/batimento}$, vena contracta $\geq 0,7 \text{ cm}$ e área efetiva do orifício regurgitante $\geq 0,40 \text{ cm}^2$. O cateterismo cardíaco com estudo hemodinâmico e a cinecoronariografia têm a mesma indicação para estenose mitral.

Tratamento

Os pacientes com insuficiência discreta ou moderada em geral não apresentam sintomas e devem receber apenas as profilaxias conforme descrito para a estenose mitral. Aqueles com insuficiência mitral importante sem sintomas devem ser seguidos sem medicação específica, exceto quando da necessidade de tratamento de hipertensão arterial sistêmica associada. Caso esses pacientes sem sintomas tenham complicadores como fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 30 e 60% ou diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo maior que 40 mm, ou pressão de artéria pulmonar maior que 50 mmHg ou fibrilação atrial, a intervenção cirúrgica precisará ser recomendada.

Por sua vez, os pacientes com insuficiência mitral importante e sintomas devem receber tratamento inicial com vasodilatadores, preferencialmente os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, com diuréticos e betabloqueadores se necessário, considerando-se também o tratamento cirúrgico. Em qualquer uma das condições clínicas, deve-se manter a profilaxia de novos surtos de febre reumática, se esta for a causa da doença, e de endocardite infecciosa. Nos pacientes com anatomia favorável e sem contra-indicações, a plastia da valva mitral constitui o tratamento de escolha, reservando-se a troca da valvar por prótese para situações que impossibilitem a plastia. Nos pacientes com prolapsos da valva mitral, em particular o prolapsos localizado no segmento médio da cuspide posterior, há chance de reparo com sucesso maior que naqueles com doença reumática. Os pacientes refratários ao tratamento clínico e com risco cirúrgico elevado ou proibitivo para cirurgia convencional têm como alternativa o tratamento percutâneo.

ESTENOSE AÓRTICA

Atualmente uma das doenças valvares mais frequentes em razão do aumento da expectativa de vida e do envelhecimento da população, acomete mais idosos e sua causa mais comum é a degeneração valvar com calcificação. Outras causas são a valva bicúspide, uma das malformações cardíacas mais frequentes, e a febre reumática, em geral associada ao acometimento mitral. A obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo pela estenose valvar promove uma diferença de pressão entre o ventrículo esquerdo e a aorta. Com isso, há aumento da pressão do ventrículo esquerdo que induz a hipertrofia do tipo concêntrica para compensar e manter o débito cardíaco. Pode haver disfunção diastólica nas fases iniciais e sistólica na doença mais avançada.

Quadro clínico

Muitos pacientes, mesmo com estenose aórtica importante, não têm sintomas. E, embora nessa fase o risco de complicações seja baixo, a doença é em geral progressiva com redução da área valvar, eventualmente surgindo sintomas. Os mais comuns são dispneia, síncope e angina, que, quando surgem, se associam a redução da sobrevida, respectivamente, em 2, 3 e 5 anos. Na estenose aórtica importante, o surgimento dos sintomas é também relacionado com o aumento do risco de morte súbita.

Diagnóstico

Ao exame físico, o pulso é “parvus e tardus” e o sopro sistólico, rude e vibratório, crescendo e decrescendo, audível no foco aórtico com irradiação para o foco aórtico acessório, a fúrcula, as carótidas e o foco mitral, no qual pode ter timbre agudo (fenômeno de Gallavardin). Clique protossistólico pode ser audível.

O eletrocardiograma consegue mostrar sobrecarga ventricular esquerda com ou sem sobrecarga atrial esquerda; nos casos avançados de hipertrofia, pode ser identificado o padrão *strain*, caracterizado por infradesnívelamento do segmento ST com ondas T negativas nas derivações correspondentes às paredes lateral e anterior. A radiografia de tórax pode exibir área cardíaca normal no início e aumentada nas fases mais avançadas com insuficiência cardíaca.

O ecocardiograma com Doppler confirma o diagnóstico, sugere a causa, quantifica a gravidade, avalia o grau de hipertrofia e analisa a função do ventrículo esquerdo. A gravidade da estenose aórtica é determinada com base na área valvar, na velocidade máxima do fluxo sistólico pela valva e no gradiente médio de pressão (Tabela 20.2).

Além do tipo hemodinâmico de estenose aórtica grave descrito na Tabela 20.2, a estenose aórtica pode ser importante com área valvar $\leq 1 \text{ cm}^2$, mas gradiente médio $< 40 \text{ mmHg}$. Isso pode ocorrer por baixo fluxo, tanto com fração de ejeção preservada (baixo fluxo, baixo gradiente paradoxal) quanto diminuída. A primeira se caracteriza por área valvar $\leq 1 \text{ cm}^2$ (ou área indexada $\leq 0,6 \text{ cm}^2$), gradiente sistólico médio $\geq 40 \text{ mmHg}$, velocidade máxima do jato aórtico $\geq 4 \text{ m/s}$, fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\geq 50\%$ e volume ejetado indexado $< 35 \text{ mL/m}^2$. No outro tipo hemodinâmico, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo deve ser inferior a 50% e recomenda-se ecocardiograma com dobutamina em baixas doses para avaliação da reserva contrátil caracterizada pelo aumento do volume sistólico $\geq 20\%$ e/ou aumento do gradiente médio $> 10 \text{ mmHg}$. Se presente, verificar se houve variação da área valvar; se o aumento foi inferior a $0,2 \text{ cm}^2$, considerar estenose verdadeiramente importante. Esse procedimento auxilia também a diferenciar disfunção ventricular esquerda decorrente de estenose aórtica importante ou disfunção ventricular associada à estenose aórtica não significativa. Nesses dois tipos hemodinâmicos, os pacientes são, em geral, sintomáticos. Outro aspecto da gravidade da doença refere-se à estenose crítica (ou muito grave), que se caracteriza por gradiente sistólico médio $\geq 60 \text{ mmHg}$ ou velocidade máxima do jato aórtico $\geq 5 \text{ m/s}$.

O teste ergométrico está indicado para avaliar os pacientes sem sintomas com estenose aórtica grave e função sistólica de ventrículo esquerdo preservada com o objetivo de esclarecer se apresentam ou não sintoma. Além dos sintomas, o teste pode ser indicativo de doença significativa se houver redução da pressão arterial durante o esforço. A tomografia computadorizada pode ser útil para avaliar o grau de calcificação da valva capaz de auxiliar na determinação da gravidade da estenose, e a ressonância magnética para avaliar a função sistólica ventricular, se a imagem pelo ecocardiograma é limitada, e a existência e o grau de fibrose miocárdica, importantes para avaliar o prognóstico. As indicações de cateterismo cardíaco e da cinecoronariografia são semelhantes às descritas anteriormente.

Tratamento

Nenhum estudo demonstrou eficácia consistente dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e das estatinas para interromper ou regredir a calcificação ou a estenose valvar aórtica do idoso. Os pacientes com estenose discreta ou moderada sem sintomas devem ser acompanhados, e aqueles com estenose importante sem sintomas precisam ser cuidadosamente acompanhados e o tratamento cirúrgico da doença valvar considerado se houver redução da fração de ejeção ou necessidade de tratamento cirúrgico de outra doença cardíaca; na última situação clínica, a cirurgia também pode ser considerada quando de estenose moderada. A intervenção cirúrgica deve também ser levada em conta nos pacientes sem sintomas se a estenose for crítica.

Tabela 20.2 Classificação da gravidade da estenose aórtica.

Classificação	$V_{\text{máx}} (\text{m/s})$	ΔP médio (mmHg)	Área valvar (cm^2)
Leve	2 a 2,9	< 20	1,5 a 2,5
Moderada	3 a 3,9	20 a 39	1 a 1,5
Grave	≥ 4	≥ 40	≤ 1

ΔP : gradiente de pressão; $V_{\text{máx}}$: velocidade sistólica máxima do fluxo pela valva aórtica.

Pacientes com estenose importante e sintomas de insuficiência cardíaca devem ser tratados com diuréticos, preferencialmente a furosemida VO ou venosa em doses necessárias para balanço hídrico negativo e, eventualmente, com vasodilatadores no início em doses baixas. A esses pacientes e àqueles com outros sintomas como angina ou síncope, deve-se recomendar o tratamento cirúrgico com implante de prótese biológica ou mecânica quando de um risco cirúrgico baixo ou intermediário.

Nos pacientes com risco cirúrgico alto ou proibitivo (cirurgia convencional contraindicada), tem-se indicado o implante percutâneo de prótese biológica. Mais recentemente, esse procedimento vem sendo também recomendado aos pacientes com risco cirúrgico intermediário. Nas duas condições, a expectativa de vida do paciente deve ser de pelo menos 1 ano. A valvotomia com cateter-balão é recomendada como tratamento

paliativo em pacientes clinicamente instáveis e de alto risco cirúrgico, com contra-indicação à cirurgia convencional ou mesmo ao implante percutâneo, como ponte para procedimentos futuros em pacientes instáveis.

INSUFICIÊNCIA AÓRTICA

Pode se apresentar de forma aguda, que pode ser causada por endocardite infecciosa, dissecção de aorta e trauma torácico, e crônica, mais frequente e que pode se originar por febre reumática, calcificação valvar, hipertensão arterial, dilatação idiopática da aorta, valva aórtica bicúspide, arterites, síndrome de Marfan e degeneração mixomatosa. A insuficiência aórtica crônica caracteriza-se por sobrecarga de volume, predominante, e de pressão. Como o refluxo se estabelece e aumenta lentamente, o ventrículo esquerdo se adapta com grande dilatação, alta complacência e baixa pressão diastólica. Com essas condições e fração de ejeção normal, o débito cardíaco se mantém adequado e o paciente não apresenta sintomas. Entretanto, esses mecanismos não se sustentam indefinidamente e, na evolução, pode ocorrer disfunção ventricular esquerda com consequentes sintomas.

Quadro clínico

Mesmo com insuficiência aórtica importante, os pacientes podem permanecer assintomáticos por vários anos ou décadas. Os principais sintomas são dispneia, fadiga e angina; síncope ou morte súbita são raras.

Na insuficiência aórtica importante, ao exame físico, há aumento da diferença entre a pressão arterial sistólica e a diastólica e o pulso é amplo e rápido com vários sinais descritos como pulso em martelo d'água ou de Corrigan, Musset, Muller, Quincke etc. O *ictus* é aumentado, hiperpulsátil e desviado para a esquerda. O sopro é diastólico, aspirativo de alta frequência e decrescente em intensidade, audível nos focos aórtico ou aórtico acessório, podendo estar associado a hipofonese da primeira bulha. Na doença grave, pode ser audível sopro mesodiastólico, de baixa frequência em foco mitral (Austin-Flint).

Diagnóstico

Nos pacientes com insuficiência aórtica importante, o eletrocardiograma pode apresentar sobrecarga do ventrículo esquerdo, enquanto a radiografia é capaz de demonstrar, além do aumento do ventrículo esquerdo, eventuais sinais de congestão pulmonar e alterações da aorta. O ecocardiograma confirma o diagnóstico, identifica a possível causa e permite avaliar o grau de refluxo e os parâmetros do ventrículo esquerdo que auxiliam no momento de indicação de tratamento cirúrgico. O refluxo é quantificado com base em análise subjetiva, semiquantitativa e quantitativa, descrito como discreto, moderado ou importante. A tomografia computadorizada pode ser utilizada para quantificar o diâmetro da aorta, diagnosticar dissecção e aneurisma de aorta e avaliar doença coronariana. A indicação de cateterismo cardíaco deve seguir as orientações das outras doenças valvares.

Tratamento

Pacientes com insuficiência discreta ou moderada devem ser mantidos em seguimento clínico com recomendação das profilaxias conforme recomendado anteriormente. Em pacientes com insuficiência importante sem sintomas, além dessas medidas, deve-se tratar as doenças associadas e monitorar os parâmetros de função do ventrículo esquerdo. Nenhum medicamento parece ser benéfico nesse grupo de pacientes, porém a cirurgia deve ser considerada se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo for < 50% ou ocorrer aumento dos diâmetros ventriculares diastólico e/ou sistólico; nos pacientes em que a causa é reumática, considerar cirurgia se diâmetro sistólico > 55 mm e/ou diastólico > 75 mm e, se a causa for outra, diâmetro sistólico > 50 mm e diastólico > 70 mm. A cirurgia da valva aórtica também deve ser considerada nos pacientes com indicação de outra cirurgia cardíaca.

Em pacientes com insuficiência aórtica importante e sintomas, iniciar o uso de vasodilatadores e diuréticos para estabilização até a cirurgia, mantidos, além de outros (se necessários), caso haja contra-indicação ou o paciente não aceite a cirurgia. A troca valvar representa o procedimento de escolha com implante de prótese biológica ou mecânica. O implante percutâneo pode ser considerado em pacientes sintomáticos, com expectativa de vida acima de 1 ano e alto risco ao procedimento cirúrgico convencional ou inoperáveis.

BIBLIOGRAFIA

- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;11;70(2):252-89.
Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109(6Supl.2):1-34.

Parte 3

Endocrinologia

INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é um distúrbio metabólico crônico e heterogêneo caracterizado por hiperglicemia persistente, resultante da deficiência na produção e/ou ação de insulina, podendo ocasionar complicações em longo prazo.

EPIDEMIOLOGIA

Atualmente, o DM atinge proporções epidêmicas, com prevalência estimada de 8,8% da população mundial com 20 a 79 anos de idade (415 milhões de indivíduos), sendo 14 milhões apenas no Brasil. O aumento dessa incidência está associado a maus hábitos alimentares, sedentarismo, epidemia da obesidade, envelhecimento populacional e maior sobrevida dos indivíduos com diabetes. A hiperglicemia persistente ocasiona um aumento da incidência de doenças ateroscleróticas cardiovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputações não traumáticas de membros inferiores, promovendo maiores taxas de hospitalizações, aumento dos gastos com saúde pública, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade.

CLASSIFICAÇÃO

Baseia-se na etiologia do DM (Tabela 21.1). A hiperglicemia ocorre em todos os subgrupos, porém apresenta variações quanto ao quadro clínico e ao tratamento em razão das diferentes bases fisiopatológicas. Entre as formas mais frequentes de diabetes, mais bem abordadas neste capítulo, estão o DM tipos 1 (DM1) e 2 (DM2). O paradigma de que o DM1 surge apenas em crianças e o DM2 em adultos não existe mais, uma vez que ambos podem ocorrer em diversas faixas etárias.

Tabela 21.1 Classificação etiológica do diabetes melito.

Diabetes melito	Classificação
Tipo 1A	Deficiência de insulina por destruição autoimune das células beta
Tipo 1B	Deficiência de insulina de natureza idiopática
Tipo 2	Resistência à insulina associada à redução progressiva da secreção de insulina
Gestacional	Hiperglicemia diagnosticada na gestação, na ausência de critérios de DM prévio
Outros tipos	Monogênicos (MODY, diabetes neonatal) secundários a endocrinopatias, doenças do pâncreas exócrino, infecções e medicamentos

MODY: *Maturity-Onset Diabetes of the Young*.

Adaptada de Oliveira et al., 2017.¹

Diabetes melito tipo 1

Corresponde de 5 a 10% dos casos de diabetes e se caracteriza por deficiência completa na produção de insulina por destruição de células beta-pancreáticas. Mais frequente em crianças e adolescentes, pode ser diagnosticado, contudo, em adultos. Subdivide-se em DM1A e DM1B.

Diabetes melito tipo 1A

Forma mais frequente de DM1, caracteriza-se pela destruição de células beta-pancreática mediada por autoanticorpos, como anti-ilhota (ICA), anti-insulina (IAA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), antitirosina fosfatase (IA-2 e IA-2B) e antitransportador de zinco (Znt8). Embora sua fisiopatologia não esteja totalmente estabelecida, envolve múltiplos fatores, incluindo a suscetibilidade genética (doença poligênica e associação com antígeno leucocitário humano HLA DR3 e DR4) e fatores ambientais que agem como gatilho para a resposta autoimune.

Diabetes melito tipo 1B ou idiopático

Diabetes tipo 1 sem etiologia conhecida, uma vez que os autoanticorpos não são detectáveis na circulação, apresentando insulinopenia com predisposição à cetoacidose diabética. As recomendações terapêuticas são as mesmas do DM1A e não há evidências de riscos distintos para as complicações crônicas entre os dois subtipos.

Diabetes melito tipo 2

Forma mais comum de diabetes, representa 90 a 95% de todos os casos e acomete, tradicionalmente, indivíduos a partir da 3^a década de vida, embora nos últimos anos tenha sido observado um aumento na incidência em faixa etária mais precoce, geralmente em associação ao excesso de peso. Sua etiologia envolve um forte componente genético, ainda não totalmente definido, de característica poligênica, relacionado com fatores ambientais (dieta, sedentarismo e excesso de peso). Caracteriza-se por resistência insulínica periférica associada a uma deficiência relativa de insulina para manutenção de uma normoglicemia.

QUADRO CLÍNICO

A maioria dos pacientes com DM apresenta-se assintomático por um longo período, sendo muitas vezes diagnosticados por exames laboratoriais de rotina. Indivíduos com hiperglicemia muito descontrolada podem manifestar sintomas como poliúria, polidipsia, polifagia, emagrecimento, cetoacidose e infecções, decorrentes da hiperglicemia e da falta de ação anabolítica da insulina. Pacientes com diabetes há mais de 5 a 10 anos, especialmente quando há mau controle glicêmico, podem apresentar sintomas relacionados com complicações microvasculares e macrovasculares, como perda de acuidade visual, dor neuropática, parestesia em membros inferiores, disfunção erétil, atraso do esvaziamento gástrico, claudicação intermitente e angina.

DIAGNÓSTICO

Pode-se realizar o diagnóstico laboratorial do DM por meio da glicemia de jejum (GJ), da glicemia 2 h após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e da hemoglobina glicada (HbA1c; Tabela 21.2). Para sua confirmação, são necessários dois exames alterados, exceto quando da existência de sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento) associados à glicemia aleatória $\geq 200 \text{ mg/dL}$, caso em que não existe a necessidade de confirmação com outro teste laboratorial.

RASTREAMENTO DE DIABETES MELITO TIPO 2 E PRÉ-DIABETES

Recomenda-se o rastreamento de DM e pré-diabetes em pacientes assintomáticos, conforme a Tabela 21.3, por meio dos exames de GJ ou HbA1c ou TOTG. Se o exame resultar normal, deverá ser repetido em um intervalo de, no máximo, 3 anos.

Tabela 21.2 Diagnóstico de diabetes.

Glicemia	Exames			
	GJ (mg/dL)	Glicemia 2 h após ingestão de 75 g de glicose (mg/dL)	HbA1c (%)	Glicemia casual com sintomas (mg/dL)
Normal	< 100	< 140	< 5,7%	—
Pré-diabetes	$\geq 100 \text{ e } < 126^*$	$\geq 140 \text{ e } < 200^{**}$	$\geq 5,7 \text{ e } < 6,5\%$	—
Diabetes	≥ 126	≥ 200	$\geq 6,5\%$	≥ 200

tHbA1c: hemoglobina glicada; GJ: glicemia de jejum.

*Glicemia de jejum alterada.

**Intolerância oral à glicose.

Adaptada de Oliveira et al., 2017.¹

MONITORAMENTO GLICÊMICO

Deve-se realizar o automonitoramento diário da glicemia capilar do seguinte modo:

- DM1: no mínimo, 4 vezes/dia, geralmente antes e depois das refeições e ao se deitar. Ocasionalmente durante a madrugada
- DM2 em uso de insulina basal: 2 a 3 vezes/dia
- DM2 sem uso de insulina: benefício clínico adicional limitado e aumento do custo.

Já a aferição da HbA1c, como reflete a média da glicemia dos últimos 3 meses, tem forte valor preditivo para complicações do diabetes, devendo ser solicitada a cada 6 meses, se valor dentro do alvo, e a cada 3 meses, se fora do alvo ou quando de alteração na terapêutica.

ALVOS LABORATORIAIS TERAPÊUTICOS

Os alvos terapêuticos recomendados pela American Diabetes Association (ADA) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)² estão apresentados na Tabela 21.4. Para a maioria dos pacientes, recomenda-se uma HbA1c inferior a 7%. Atualmente, porém, orienta-se a individualização desses alvos terapêuticos, com metas mais ou menos rigorosas, conforme a duração do DM, a idade, a expectativa de vida, as comorbidades, as complicações microvasculares e macrovasculares e a hipoglicemia assintomática (Figura 21.1).

Tabela 21.3 Indicações de rastreamento para diabetes melito tipo 2 e pré-diabetes em adultos assintomáticos.

Todos os indivíduos com idade ≥ 45 anos, se IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ e um ou mais dos seguintes fatores de risco:

- Diagnóstico prévio de pré-diabetes ou DMG
- História familiar de DM (parente de primeiro grau)
- Raça/etnia de alto risco para DM (negros, hispânicos ou índios Pima)
- História de doença cardiovascular
- Hipertensão arterial ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ou uso de anti-hipertensivo)
- HDL-c $< 35 \text{ mg/dl}$ e/ou triglicerídeos $> 250 \text{ mg/dl}$
- Síndrome de ovários policísticos
- Sedentarismo
- Situações associadas à resistência insulínica (p. ex., acantose *nigricans*)

IMC: índice de massa corpórea; DMG: diabetes melito gestacional; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade.

Adaptada de Oliveira et al., 2017.¹

Tabela 21.4 Metas de controle glicêmico de acordo com a American Diabetes Association e a Sociedade Brasileira de Diabetes.

Sociedade	Glicemia pré-prandial (mg/dl)	Glicemia pós-prandial (mg/dl)	HbA1c (%)
American Diabetes Association	80 a 130	< 180	< 7



Figura 21.1 Individualização do alvo de HbA1c de acordo com as orientações da ADA.

TRATAMENTO

As orientações gerais para o tratamento do diabetes melito são:

- Dieta: não há uma dieta-padrão para todos os pacientes com DM. Recomenda-se uma alimentação equilibrada com 45 a 60% do valor energético total diário na forma de carboidratos, 15 a 20% de proteínas e 20 a 35% de gordura total (evitar ácidos graxos trans e consumo de colesterol < 300 mg/dia), além do aumento no consumo de fibras alimentares (mínimo de 14 g/1.000 kcal)
- Atividade física: recomenda-se 150 min/semana ou mais de exercícios aeróbicos de moderada intensidade, 2 a 3 vezes/semana de exercício resistido. Praticar também exercícios de flexibilidade
- Cessar tabagismo
- Vacinação: anual anti-influenza. Uma dose de antipneumocócica até os 64 anos e repetir se mais de 65 anos (desde que a 1^a dose tenha ocorrido há mais de 5 anos).

Diabetes melito tipo 1

A insulina, a base do tratamento do DM1, possibilita a redução da glicemia de maneira dose-dependente, contudo as desvantagens associadas ao seu uso são risco de hipoglicemia, ganho de peso e necessidade de monitoramento glicêmico e injeção subcutânea (SC). Existem diversos tipos de insulina com diferentes características farmacocinéticas (Tabela 21.5):

- Insulina basal: tem a função de cobrir a necessidade metabólica basal de insulina
- Insulina bolus: atua para reduzir as excursões glicêmicas após a refeição.

Tabela 21.5 Tipos de insulina e suas características farmacocinéticas.

Insulina	Início	Pico de ação	Duração
Insulina basal			
NPH	2 a 4 h	4 a 10 h	10 a 16 h
Detemir	4 a 6 h	Sem pico	16 a 24 h
Glargina (U100)	2 a 4 h	Sem pico	20 a 24 h
Glargina (U300)	2 a 4 h	Sem pico	36 h

Degludeca	30 a 90 min	Sem pico	Até 42 h
Insulina bolus			
Regular	0,5 a 1 h	2 a 3 h	5 a 8 h
Lispro	< 15 min	0,5 a 1,5 h	4 a 6 h
Asparte	< 15 min	0,5 a 1,5 h	4 a 6 h
Glulisina	< 15 min	0,5 a 1,5 h	4 a 6 h

Adaptada de Vilar, 2016.³

O esquema basal-*bolus* com dose fixa representa uma das opções terapêuticas para iniciar a insulinização no paciente com DM1: calcula-se a dose inicial de insulina de 0,5 a 1 UI/kg/dia (doses maiores durante a puberdade e menores na fase inicial do diagnóstico – “lua de mel”) e fraciona-se em 50% de insulina basal e 50% de insulina *bolus* (Figura 21.2). O período de “lua de mel” ocorre em alguns pacientes com DM1 logo após o diagnóstico e o início da terapia insulínica. Nesse período, a doença pode parecer entrar em remissão ou até desaparecer, sendo necessárias doses baixas de insulina para manter a normoglicemia. Trata-se de um período em que se adapta a terapia insulínica com a administração de doses menores da medicação, podendo até suspender completamente algumas injeções. Isso acontece em virtude da presença de células beta com viabilidade residual e pode durar semanas a meses, mas, infelizmente, acabará por terminar.

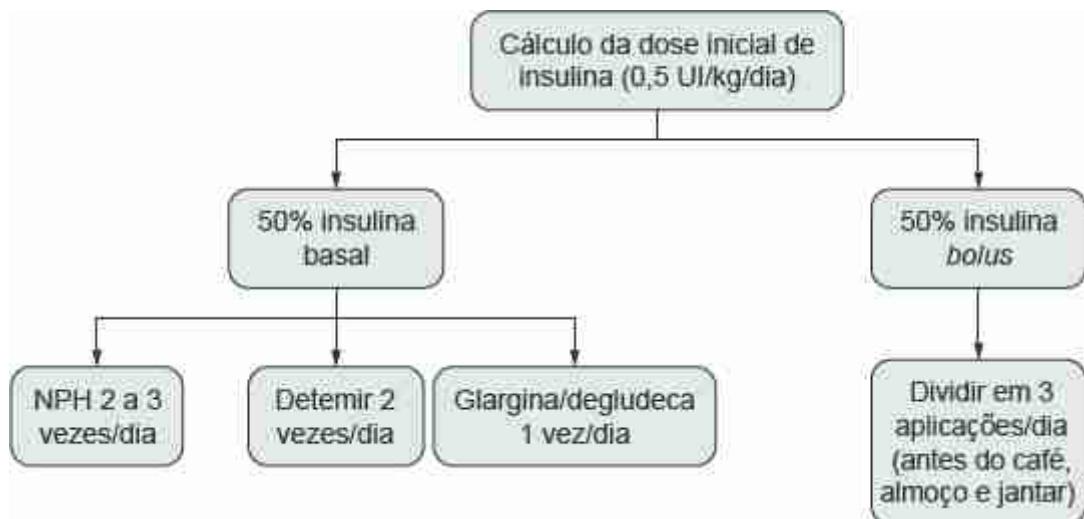


Figura 21.2 Esquema basal *bolus* de dose fixa para insulinização inicial para o DM1.

Em situações de hiperglicemia, deve-se adicionar ao *bolus* calculado de refeição um *bolus* de correção:

$$\text{Bolus de correção} = \frac{\text{Glicemia - alvo}}{\text{Fator de sensibilidade}}$$

$$\text{Fator de sensibilidade} = \frac{1.800}{\text{Dose diária insulina}}$$

Nesse caso, o fator de sensibilidade representa o quanto 1 UI de insulina reduz a glicemia. Outro esquema de insulinização é o basal-*bolus* com contagem de carboidrato, em que se calcula a relação insulina/carboidrato pela regra dos 500 (dividir 500 pela dose diária de insulina) e se adiciona o *bolus* de correção (Figura 21.3).

Diabetes melito tipo 2

O tratamento do paciente com DM2 objetiva um bom controle glicêmico e o manejo dos fatores de risco cardiovascular. Atualmente, com as diversas medicações disponíveis, devem-se considerar os seguintes fatores na escolha: eficácia em reduzir a hiperglicemia, tolerabilidade, segurança, preferência do paciente,

alvos glicêmicos, comorbidades, polifarmácia, efeitos colaterais, custo e história de doença cardiovascular (DCV).

Biguanidas

Primeira linha de tratamento para o manejo do DM2, atuam na redução da resistência hepática à insulina (via ativação de AMPK) com redução da produção hepática de glicose.

- Vantagens: alta eficácia, não há risco de hipoglicemias, baixo custo, diminui eventos cardiovasculares, prevenção de DM2, neutra/perda de peso
- Desvantagens: sintomas gastrintestinais, deficiência de B₁₂, acidose láctica (rara)
- Contraindicações: gravidez, necessidade de ajuste posológico de acordo com a função renal (TFG 45 a 30: máximo 1 g/dia; TFG < 30: suspender medicação), insuficiências hepática, cardíaca ou pulmonar e acidose grave
- Fármaco: metformina 1.000 a 2.550 mg/dia, divididos em 2 a 3 tomadas ao dia.

Sulfonilureias

Estimulam a secreção pancreática de insulina de forma glicose independente por ação nos receptores SUR1 nas células beta-pancreáticas.

- Vantagens: baixo custo, alta disponibilidade e alta eficácia
- Desvantagens: hipoglicemias e ganho de peso
- Contraindicação: gravidez, insuficiência renal [clearance de creatinina (ClCr) < 30 mL/min/1,73 m²] ou hepática
- Fármacos:

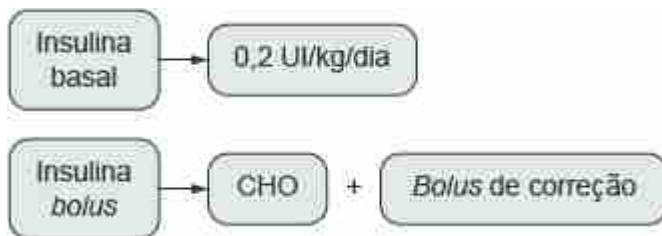


Figura 21.3 Esquema de insulinização com contagem de carboidrato (CHO).

- Glibenclamida: 2,5 a 20 mg/dia
- Gliclazida: 80 a 320 mg divididos em 1 a 3 tomadas/dia
- Gliclazida MR: 30 a 120 mg divididos em 1 a 2 tomadas/dia
- Glimepirida: 1 a 8 mg divididos em 1 a 2 tomadas/dia
- Glipizida: 10 a 20 mg/dia.

No SUS, as únicas medicações disponíveis para o tratamento do DM são: biguanidas (metformina), sulfonilureias, insulina NPH e regular. Entre as sulfonilureias, a gliclazida representa a melhor e mais segura opção, devendo, sempre que possível, ser a medicação de primeira escolha entre os integrantes de sua classe, uma vez que as outras drogas podem estar associadas a efeitos colaterais graves (p. ex., piora de pré-condicionamento isquêmico em usuários de glibenclamida).

Inibidores da alfa-glicosidase

Retardam a absorção de carboidratos.

- Vantagens: baixo custo, rara hipoglicemia, reduzem a variabilidade glicêmica pós-prandial
- Desvantagens: flatulência, diarreia e redução discreta da HbA1c
- Contraindicação: gravidez
- Fármaco: acarbose 50 a 300 mg divididos em até 3 tomadas/dia.

Metiglinidas

Aumentam a secreção de insulina.

- Vantagens: redução da variabilidade da glicemia pós-prandial e flexibilidade de dose

- Desvantagens: hipoglicemia e ganho ponderal discreto
- Contraindicação: gravidez
- Fármacos:
 - Repaglinida: 0,5 a 16 mg divididos em 3 tomadas/dia
 - Nateglinida: 120 a 360 mg divididos em 3 tomadas/dia.

Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas (TZD) aumentam a sensibilidade à insulina, especialmente nos tecidos adiposo e muscular.

- Vantagens: melhora do perfil lipídico, redução da gordura hepática, rara hipoglicemia
- Desvantagens: retenção hídrica, insuficiência cardíaca (IC), ganho de peso e fraturas
- Contraindicações: IC classes III e IV, insuficiência hepática e gestação
- Fármaco: pioglitazona, 15 a 45 mg/dia.

Inibidores da DPP-4

Os inibidores da DPP-4 (IDPP4) inibem a enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP4) que metaboliza o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP1) endógeno, levando ao aumento da secreção de insulina de forma glicose dependente e reduzindo o glucagon.

- Vantagens: segurança e boa tolerabilidade, efeito neutro no peso, rara hipoglicemia
- Desvantagens: angioedema e urticária, ajuste de dose para doença renal (exceto linagliptina), possibilidade de pancreatite aguda, aumento de internações por IC (saxagliptina)
- Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes do medicamento
- Fármacos:
 - Sitagliptina: 50 a 100 mg/dia
 - Vildagliptina: 50 mg divididos em 2 tomadas/dia
 - Saxagliptina: 2,5 a 5 mg/dia
 - Linagliptina: 5 mg/dia
 - Alogliptina: 25 mg/dia.

Inibidores de SGLT2

Os inibidores de SGLT2 (iSGLT2) inibem o cotransporte de sódio/glicose no túbulo renal proximal, promovendo glicosúria e natriurese.

- Vantagens: redução de peso e pressão arterial, hipoglicemia rara, benefícios renais em diminuir o início ou a progressão da nefropatia
- Efeitos colaterais: desidratação, infecções genitais, aumenta o risco de cetoacidose, risco de amputação (canaglifozina)
- Contraindicações: disfunção renal moderada a grave (canaglifozina e dapaglifozina: TFG < 45 ml/min/1,73 m²; empaglifozina: TFG < 30 ml/min/1,73 m²)
- Fármacos:
 - Empaglifozina: 10 a 25 mg/dia
 - Canaglifozina: 100 a 300 mg/dia
 - Dapaglifozina: 5 a 10 mg/dia.

Estudos cardiovasculares sobre os ISGLT2:⁴⁻⁶

- EMPA-REG (empaglifozina): reduziu os três pontos do MACE (infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular encefálico não fatal, morte cardiovascular), morte por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca
- CANVAS (canaglifozina): reduziu os três pontos do MACE e a hospitalização por insuficiência cardíaca
- DECLARE (dapaglifozina): reduziu a hospitalização por insuficiência cardíaca.

Agonistas do peptídio semelhante ao glucagon 1

Os agonistas do GLP1 aumentam a secreção de insulina glicose dependente e reduzem a de glucagon, retardam o esvaziamento gástrico e promovem saciedade (nível hipotalâmico).

- Vantagens: alta eficácia, perda de peso, rara hipoglicemia quando em monoterapia, redução da progressão de nefropatia (liraglutida e semaglutida)
- Desvantagens: são injetáveis (SC), causam náuseas, vômitos e diarreia, aumento da frequência cardíaca, e há possibilidade de pancreatite aguda
- Fármacos:
 - Liraglutida: 0,6 a 1,8 mg/dia
 - Exenatida: 5 a 10 mg/dia, divididos em 2 aplicações/dia
 - Lixisenatida: 10 a 20 mg/dia
 - Semaglutida: 1 mg 1 vez/semana
 - Dulaglutida: 1,5 mg 1 vez/semana.

Estudos cardiovasculares sobre agonistas do GLP1 com benefício comprovado:⁷⁻⁹

- LEADER (liraglutida): reduziu os três pontos do MACE, morte cardiovascular e morte por todas as causas
- SUSTAIN-6 (semaglutida): reduziu os três pontos do MACE e, quando avaliado isoladamente, reduziu AVC não fatal
- EXSCEL (exenatida): neutralidade cardiovascular, mas com forte tendência à redução de eventos cardiovasculares

ESTRATÉGIAS PARA MANEJO DO DIABETES MELITO 2

Conforme orientações da ADA¹⁰, a metformina pode ser adotada como o fármaco inicial para maioria dos pacientes com DM2, na ausência de contraindicações e se bem tolerada, sempre associada a mudanças no estilo de vida.

Deve-se adicionar medicamentos individualmente para manter a HbA1c dentro do alvo, considerando a história de DCV prévia, nefropatia, risco de hipoglicemia, necessidade de perda de peso e custo (Figura 21.4).

Em pacientes com HbA1c acima de 9%, considerar iniciar com terapia dupla (metformina e outro antihiperglicemiantes) e início precoce de insulina basal se HbA1c > 10%, sintomas de hiperglicemia ou evidência de catabolismo (perda de peso). Nesse caso, se possível, associar metformina.

Titular dose de insulina basal de acordo com a GJ e, se necessário, intensificar o regime com uma ou mais doses de insulina *bolus* antes das refeições. Evitar inércia terapêutica, reavaliar a cada 3 a 6 meses e, se necessário, modificar o tratamento.

MANEJO DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

As DCV ateroscleróticas (coronariana, cerebrovascular e doença arterial periférica) são causas importantes de morbidade e mortalidade nos pacientes com DM2. Gerenciar os fatores de risco cardiovasculares é essencial no manejo do DM:

- Hipertensão arterial:
 - Alvo pressórico < 140/90 mmHg. Se paciente jovem, albuminúria positiva e fatores de risco adicionais (obesidade, dislipidemia), considerar alvo < 130/80 mmHg
 - Adotar classes medicamentosas que reduzem eventos cardiovasculares no DM: bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), tiazídicos, antagonista do canal de cálcio (ACC) di-hidropiridínicos. Se albuminúria positiva, optar entre BRA e IECA
- Indicação de estatina no DM:
 - Se DM e DCV aterosclerótica, indicar a todos os pacientes estatina de alta intensidade
 - Se < 40 anos, DM e um fator de risco adicional para DCV, indicar estatina de moderada intensidade
 - Se > 40 anos, sem DCV aterosclerótica, indicar estatina de moderada intensidade. Considerar estatina de alta intensidade se houver fator de risco adicional
- Quando administrar ácido acetilsalicílico no DM:

- Prevenção primária: não indicado
- Prevenção secundária: indicada (DM com DCV aterosclerótica).

RASTREAMENTO DE COMPLICAÇÕES CRÔNICAS

Iniciar o rastreio no momento do diagnóstico do DM2, após 5 anos do diagnóstico do DM1 ou na puberdade, conforme a Tabela 21.6.

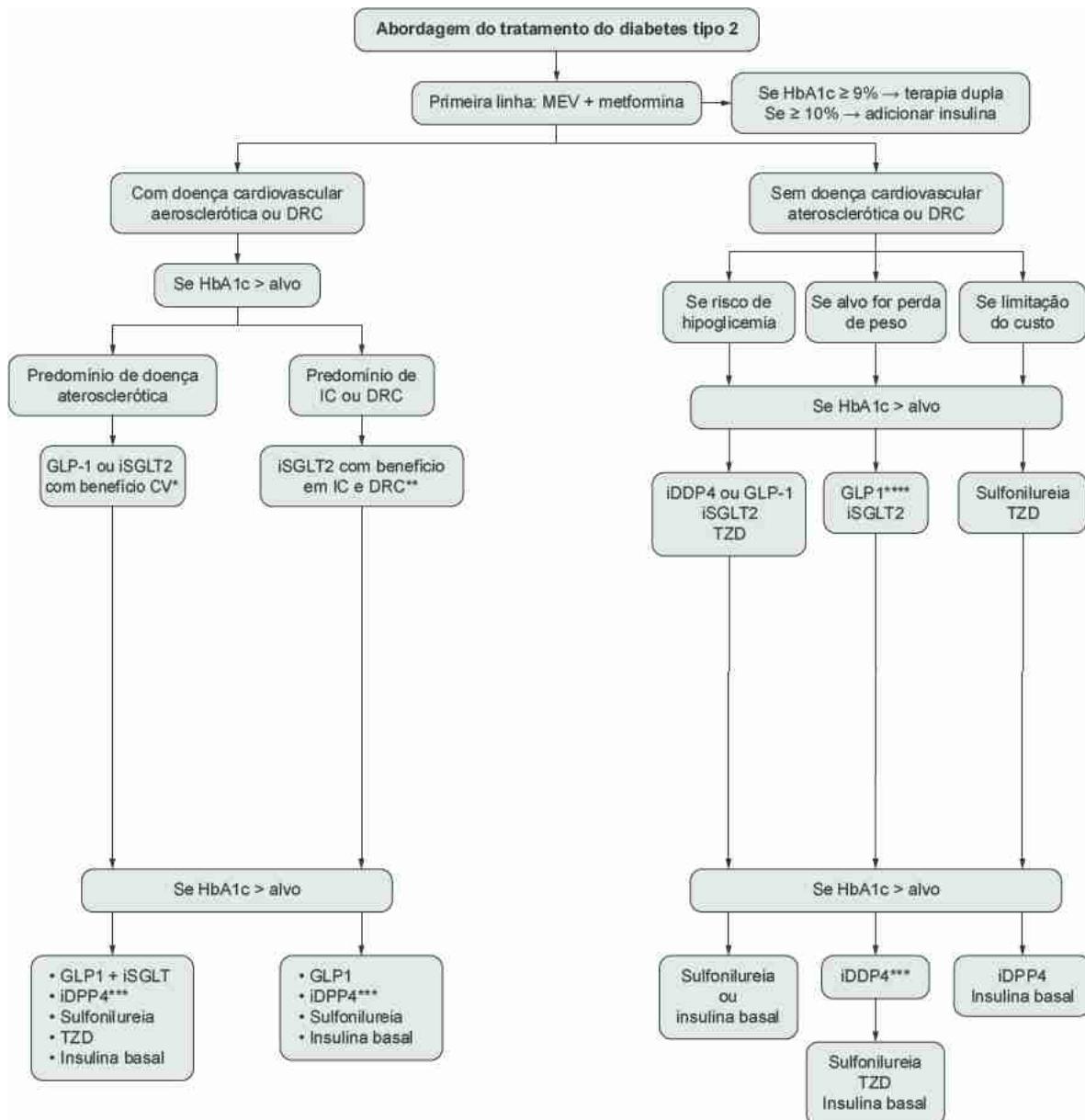


Figura 21.4 Abordagem do tratamento do diabetes melito 2 conforme as recomendações da American Diabetes Association.

Tabela 21.6 Rastreamento de complicações crônicas associadas ao DM.

Complicação	Exame	Frequência	Observação
Retinopatia	Fundo de olho ou exame de	Anual	-

	imagem de retina		
Nefropatia	Albuminúria (isolada ou de 24 h) Creatinina sérica (cálculo de TFG)	Anual	Normal: < 30 mg/g. Necessárias duas dosagens positivas
Neuropatia	Monofilamento de Semmes-Weinstein 10 g, diapasão 128 Hz, sensibilidade térmica, dolorosa e reflexo aquileu	Anual	Pelo menos, dois testes devem ser feitos
Rastreio para doença cardiovascular	Não é recomendado como rotina a pacientes assintomáticos	-	-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oliveira JEP, Montenegro Junior RM, Vencio S, Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017/2018. São Paulo: Clannad; 2017.
- Davies Melanie J, D'Alessio DA, Fradkin J. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-701.
- Vilar L. Endocrinologia clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2015;373:2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57.
- Wiviott S, Raz I, Bonarca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, 375:311-22.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2016;375:1834-44.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-39.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(suppl. 1).

*Stephanie Victoria Camargo Leão Edelmuth ·
Priscila R. L. Oyama*



Em virtude da recente publicação do *Guideline de Manejo de Dislipidemias* da Sociedade Europeia de Cardiologia (2019), este tema passou por importantes atualizações, as quais podem ser acessadas no Material Suplementar desta obra.

CLASSIFICAÇÃO

As lipoproteínas são substâncias responsáveis por transportar lipídios aos tecidos com os objetivos de utilizar energia, depor gordura, produzir hormônios esteroides e formar ácidos biliares. Compostas por colesterol esterificado e não esterificado, triglicerídeos (TG), fosfolipídios (FL) e proteínas, essas partículas foram classificadas didaticamente pelo tamanho e pela concentração de suas subclasses, com base em suas características físico-químicas (Tabela 22.1).

Classificação etiológica

Tanto as hiper quanto as hipolipidemias podem ter causas primárias, de origem genética, e secundárias, decorrentes de um estilo de vida inadequado (obesidade e síndrome metabólica), certas condições mórbidas [hipotireoidismo, acromegalia, lipodistrofia, anorexia, doença renal crônica (DRC) e doenças autoimunes] ou medicamentos (diuréticos, estrógeno, progesterona, inibidor de protease, glicocorticoides, medicamentos psiquiátricos).

Deve-se cogitar encaminhar o paciente ao especialista caso haja suspeita de dislipidemia primária:

- Adultos com LDL acima de 190 mg/dl
- Crianças e adolescentes com LDL acima de 160 mg/dl
- História familiar de doença arterial coronariana precoce (< 55 anos para homens e < 65 anos para mulheres)
- Sinais e sintomas relacionados com alterações lipídicas extremas e ausência de fatores secundários que justifiquem o quadro.

Tabela 22.1 Visão geral da composição das principais lipoproteínas.

Lipoproteínas	TG	Apo	Colesterol	FL
QM	90%	< 10% B48; A; C; E	< 10% (colesterol + FL)	
VLDL	60%	10% B100; A; C; E	30% (colesterol + FL)	
IDL	VLDL que perdeu TG e ganhou pouco colesterol			
LDL	10%	20% B100; C	40%	20%
HDL	-	50% A1	20%	20%

HDL: lipoproteína de alta densidade; IDL: lipoproteína de densidade intermediária; LDL: lipoproteína de baixa densidade; QM: quilomícrons; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa; Apo: apolipoproteína.

Classificação laboratorial

As dislipidemias também podem ser classificadas de acordo com a fração lipídica alterada em:

- Hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDL-colesterol ($LDL-c \geq 160 \text{ mg/dl}$)
- Hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos TG ($TG \geq 150 \text{ mg/dl}$ se coleta em jejum ou $\geq 175 \text{ mg/dl}$ se a amostra for obtida sem jejum)
- Hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c ($LDL-c \geq 160 \text{ mg/dl}$) e dos TG ($TG \geq 150 \text{ mg/dl}$ em jejum ou $\geq 175 \text{ mg/dl}$ sem jejum)
- HDL-c baixo: redução do HDL-c (homens $< 40 \text{ mg/dl}$ e mulheres $< 50 \text{ mg/dl}$) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG.

PREPARO PARA A COLETA DE EXAMES

Atualmente, não se recomenda mais a obrigatoriedade do jejum, podendo-se manter o estado metabólico estável e a dieta habitual antes da coleta. No Brasil, os laboratórios devem informar no laudo os valores de referência das duas situações (sem jejum e jejum de 12 h).

RASTREAMENTO POPULACIONAL

Indicações

Segundo as diretrizes da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e do American College of Endocrinology¹ (ACE), de 2017, o rastreio deve ser feito de acordo com a faixa etária e as eventuais comorbidades:

- Adolescentes: acima de 16 anos devem ser rastreados a cada 5 anos se tiverem fatores de risco para doenças ateroscleróticas, sobrepeso, obesidade, síndrome de resistência à insulina ou história familiar de doença cardiovascular (DCV) precoce
- Adultos jovens (homens de 20 a 44 anos e mulheres de 20 a 54 anos): rastreio para dislipidemia a cada 5 anos como parte da avaliação global de risco
- Adultos com diabetes melito tipos 1 e 2: rastreio anual para dislipidemia
- Adultos de meia-idade (homens de 45 a 65 anos, mulheres de 55 a 65 anos): na ausência de fatores de risco, recomenda-se rastreio a cada 1 a 2 anos. Testes lipídicos devem ser feitos com mais frequência quando houver múltiplos fatores de risco
- Adultos acima de 65 anos: rastreio anual para pacientes com 0 a 1 fator de risco para dislipidemia.

Quais testes realizar

Para o rastreamento populacional, recomenda-se o uso do colesterol total, embora, para a avaliação adequada do risco cardiovascular, torna-se imperativa a análise de HDL-c, LDL-c e não HDL-c (para calcular o LDL-c, é necessária a dosagem de TG).

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR

É fundamental para determinar o início e as metas de tratamento para pacientes com dislipidemia. A diretriz da American Heart Association² (AHA) de 2018 recomenda o uso da calculadora baseada no *pooled cohort equations*, chamada ASCVD Risk Calculator, que estima o risco em 10 anos e durante a vida para doenças ateroscleróticas cardiovasculares, definidas como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE), fatais ou não fatais.

Já a atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose³ de 2017 recomenda utilizar o escore de risco global (ERG), disponível em aplicativo para celular (Calculadora ER), que estima o risco de IAM, AVE, insuficiência cardíaca (IC) ou insuficiência vascular periférica em 10 anos. Ele deve ser utilizado na avaliação de todos os indivíduos não enquadrados nas condições de risco muito alto ou alto.

Risco muito alto

Indivíduos que apresentam doença aterosclerótica significativa (coronariana, cerebrovascular e vascular periférica), com ou sem eventos clínicos, ou obstrução $\geq 50\%$ em qualquer território arterial.

Risco alto

Consideram-se pacientes de alto risco:

- Portadores de aterosclerose na forma subclínica documentada por metodologia diagnóstica

- Aneurisma de aorta abdominal
- DRC com taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min
- LDL-c ≥ 190 mg/dL
- LDL-c entre 70 e 189 mg/dL com risco calculado pelo ERG > 20% em homens e > 10% em mulheres
- Diabetes melito tipos 1 ou 2, com LDL-c entre 70 e 189 mg/dL e estratificadores de risco (ER) ou doença aterosclerótica subclínica (DASC). Definem-se ER e DASC no diabetes como:
 - ER: homens com idade ≥ 48 anos e mulheres com idade ≥ 54 anos; tempo de diagnóstico do diabetes > 10 anos; história familiar de parente de primeiro grau com DCV prematura (< 55 anos para homem e < 65 anos para mulher); tabagismo (pelo menos, um cigarro no último mês); hipertensão arterial sistêmica (HAS); síndrome metabólica, de acordo com a International Diabetes Federation; albuminúria > 30 mg/g de creatinina e/ou retinopatia; TFG < 60 mL/min
 - DASC: ultrassonografia de carótidas com placa > 1,5 mm; índice tornozelo-braquial (ITB) < 0,9; escore de cálcio arterial coronariano > 10; placas ateroscleróticas na ângio-TC de coronárias.

Risco intermediário

Indivíduos com ERG entre 5 e 20% no sexo masculino e entre 5 e 10% no feminino ou, ainda, os diabéticos sem os critérios de DASC ou ER listados anteriormente.

Baixo risco

Pacientes do sexo masculino e feminino com risco em 10 anos < 5%, calculado pelo ERG.

METAS TERAPÊUTICAS

As principais diretrizes de dislipidemias diferem quanto às propostas de metas terapêuticas. Neste capítulo, serão adotadas as da AACE¹, da AHA² e a brasileira.³

A AHA² recomenda a intensidade da terapia com estatinas de acordo com as características clínicas e o risco cardiovascular do paciente, objetivando a redução percentual dos níveis lipídicos. A terapia de alta intensidade visa a reduzir em, pelo menos, 50% os valores de colesterol, enquanto a de moderada intensidade objetiva diminuí-los de 30 a 50%. Como principal atualização em relação ao documento de 2013, têm-se as indicações para adicionar outros medicamentos, como ezetimiba, especialmente na prevenção secundária de pacientes com LDL-c acima de 70 mg/dL. As recomendações estão demonstradas nas Figuras 22.1 a 22.3.

A diretriz brasileira³, embora aponte percentuais semelhantes de redução de LDL-c, também indica metas específicas de LDL-c e não HDL-c, detalhadas na Tabela 22.2.

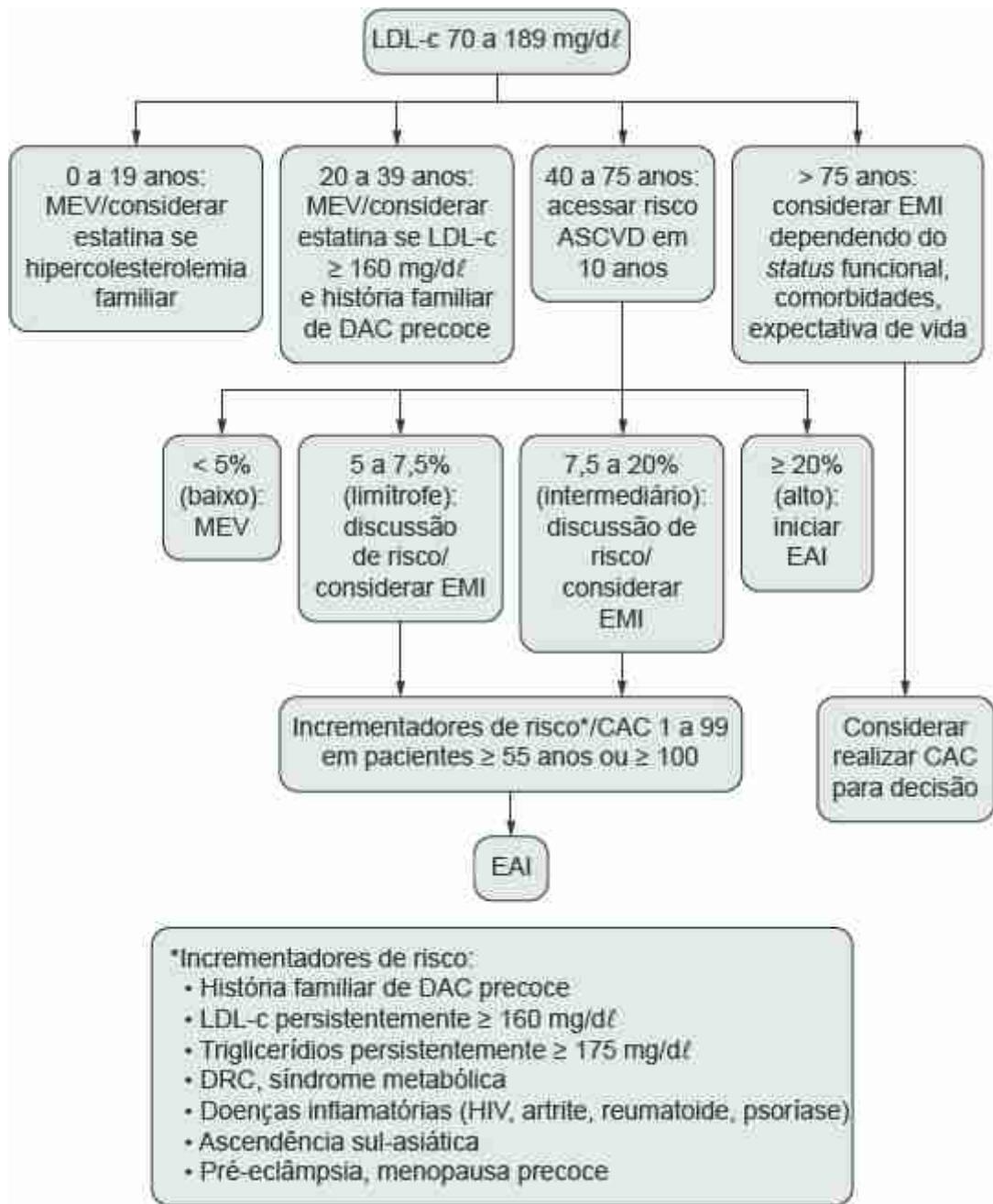


Figura 22.1 Condutas na prevenção primária de doenças ateroscleróticas, incluindo intensidade terapêutica das estatinas na população geral. MEV: mudança de estilo de vida; DAC: doença arterial coronariana; EMI: estatina moderada intensidade; EAI: estatina alta intensidade; CAC: escore de cálcio arterial coronariano; DRC: doença renal crônica. Adaptada de Grundy et al., 2018.²

Tabela 22.2 Metas de LDL-c e não HDL-c, de acordo com o risco cardiovascular pelo ERG.

Risco (ERG)	Redução de LDL-c (%)	Meta de LDL-c (mg/dl)	Meta de não HDL-c (mg/dl)
Muito alto	> 50	< 50	< 80
Alto	> 50	< 70	< 100
Moderado	30 a 50	< 100	< 130
Baixo	< 30	< 130	< 160

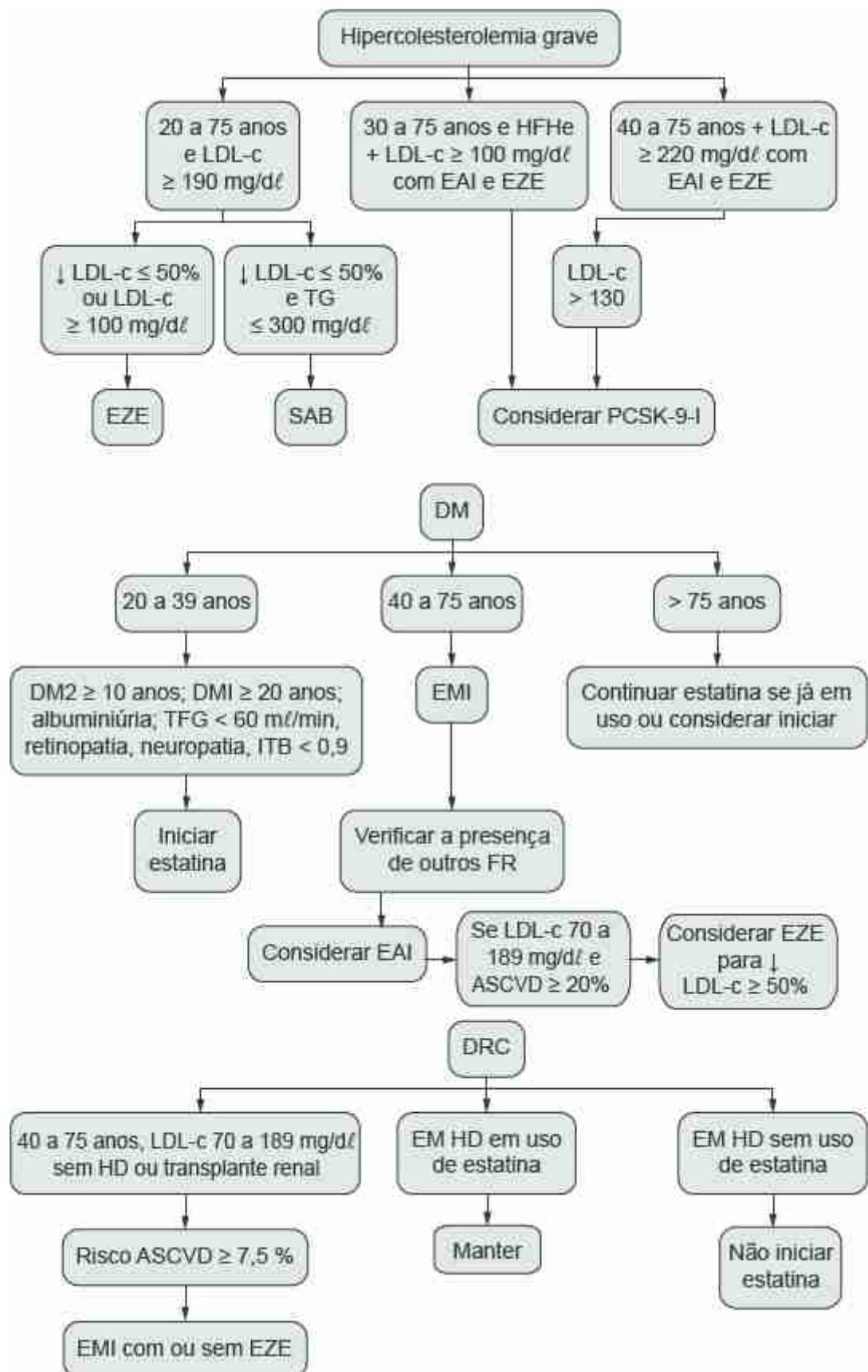
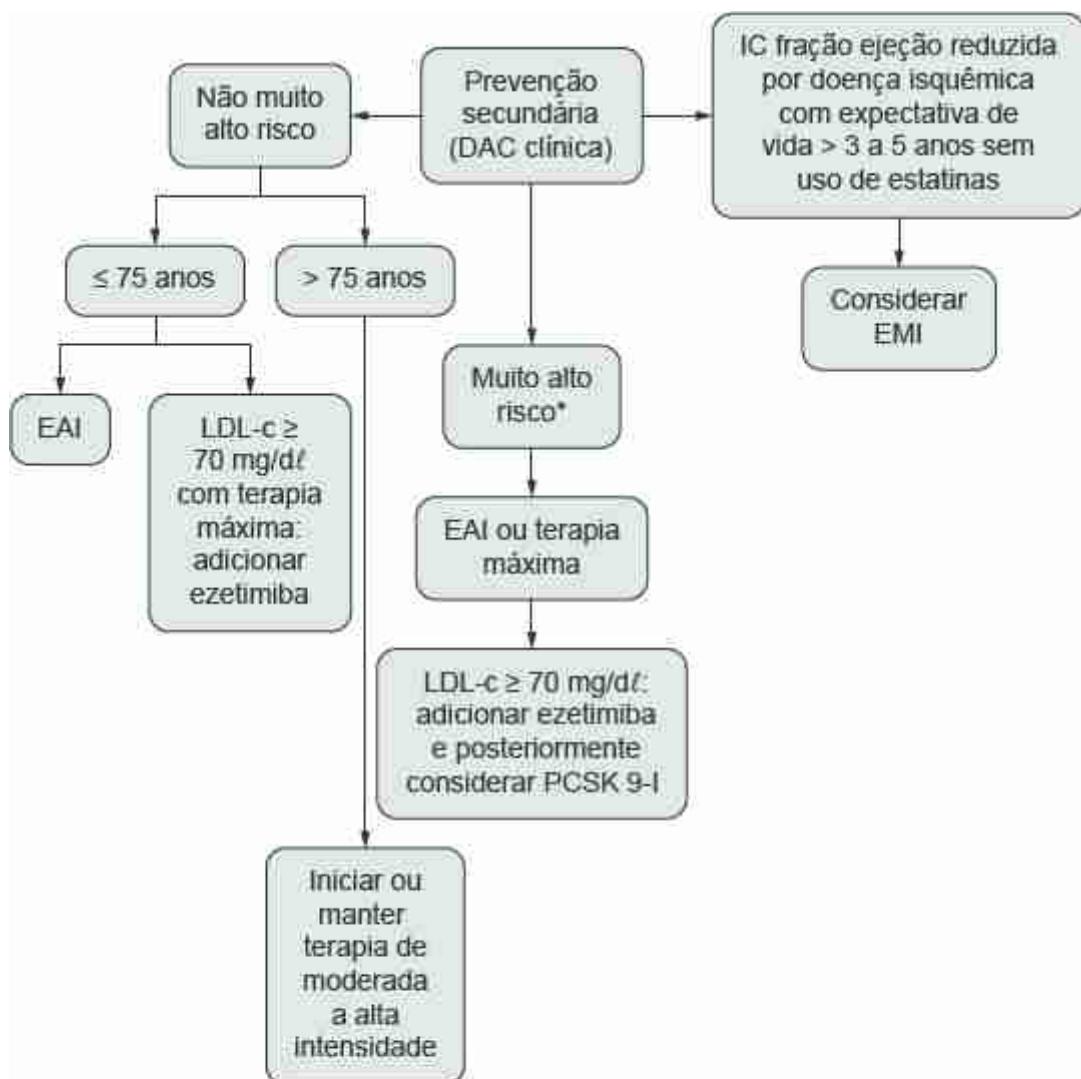


Figura 22.2 Condutas na prevenção primária de doenças ateroscleróticas, incluindo intensidade terapêutica das estatinas, em populações especiais. Adaptada de Grundy et al., 2018.²



¹ Eventos ateroscleróticos maiores:

- SCA nos últimos 12 meses, história de IAM
- História de AVC
- DAP sintomática (revascularização, amputação ou claudicação com ITB < 0,85)

² Condições de risco:

- Idade ≥ 65 anos; HFHe, IOC congestiva, tabagismo
- História de revascularização cardíaca ou angioplastia percutânea
- DM, HAS; DRC com TFG 15 a 59 mL/min
- LDL-c ≥ 100 mg/dl apesar de terapia máxima com estatina e ezetimiba

Figura 22.3 Condutas na prevenção secundária de doenças ateroscleróticas, incluindo intensidade terapêutica das estatinas. Adaptada de Grundy et al., 2018.²

Já a AACE¹ difere de ambas as diretrizes tanto na estratificação do risco quanto nas metas a serem atingidas, conforme resumido na Tabela 22.3.

TRATAMENTO

Em relação ao tratamento das hipercolesterolemias, para pacientes com risco muito alto ou alto, recomenda-se iniciar terapia medicamentosa associada a mudanças de estilo de vida (MEV). Para pacientes de risco moderado-baixo, pode-se tentar apenas MEV por 3 a 6 meses, com introdução posterior de fármacos (se necessário).

Não medicamentoso

Esse tipo de tratamento envolve orientações de perda de 5 a 10% do peso corporal, cessação de tabagismo e alcoolismo, atividade física (exercícios físicos aeróbios, no mínimo de intensidade moderada, > 3 vezes/semana, com duração de 30 a 60 min, associados a exercícios resistidos de grandes grupos musculares e de flexibilidade no começo e no final de cada treino) e dieta.

A dieta para hipercolesterolemia envolve exclusão de ácidos graxos (AG) *trans* da dieta, consumo de < 10% do valor calórico total de AG saturados para indivíduos saudáveis e < 7% do valor calórico total para aqueles que apresentarem risco cardiovascular aumentado, consumo diário de 25 g de fibra e, possivelmente, adição de fitoesteróis na dieta. É importante salientar que não há recomendação para redução de consumo de colesterol da dieta.

As indicações de dieta para hipertrigliceridemia dependem da sua gravidade. Nas hipertriglyceridemias secundárias, mais comuns e menos graves, a orientação é que gorduras componham 30 a 35% das calorias, com destaque para adequação de carboidratos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o valor máximo de 5% de açúcares de adição nas calorias totais. Nas hipertriglyceridemias moderadas a graves, esse consumo deve ser ainda mais reduzido. Deve-se sempre tentar substituir AG saturados por mono e poli-insaturados, sendo os da série ômega 3 reconhecidos por sua atividade cardioprotetora.

Medicamentoso

Hipercolesterolemia

A principal classe de medicações estudada para o tratamento de hipercolesterolemia, com redução da incidência de eventos cardiovasculares, é composta pelas estatinas, inibidoras da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase. A AHA recomenda terapia de alta/moderada/baixa intensidade segundo a classificação de risco já citada. Na Tabela 22.4, estão descritas as doses das estatinas, conforme a intensidade terapêutica.

Tabela 22.3 Estratificação de risco e metas terapêuticas pela AACE 2017.

Categoria de risco	Fatores de risco/risco cardiovascular em 10 anos pelo escore de Framingham	LDL-c (mg/dl)	Não HDL-c (mg/dl)
Risco extremo	Doença aterosclerótica progressiva mesmo após LDL-c < 70 mg/dl	< 55	< 80
	Doença cardiovascular + DM ou DRC III/IV ou HF heterozigótica		
	Doença aterosclerótica precoce (homens abaixo de 55 e mulheres abaixo de 65 anos)		
Muito alto risco	Hospitalização recente por doença cardiovascular, risco em 10 anos > 20%	< 70	< 100
	Doença vascular coronariana, carotídea ou periférica		
	DM ou DRC II/III com um ou mais FR		
	HF heterozigótica		
Alto risco	≥ 2 FR e risco em 10 anos de 10 a 20%	< 100	< 130
	DM ou DRC III/IV		

Moderado risco	≤ 2 FR e risco em 10 anos < 10%	< 100	< 130
Baixo risco	Ausência de FR	< 130	< 160

DM: diabetes melito; DRC: doença renal crônica; FR: fatores de risco; HF: hipercolesterolemia familiar.

Após o início do tratamento com estatinas ou modificação de dose, deve-se aguardar 4 a 12 semanas para solicitar novo perfil lipídico. Com estabilização da dose, tal monitoramento pode ser feito a cada 3 a 12 meses. Os efeitos adversos pelo uso das estatinas são raros, mas destacam-se o risco de lesão hepática e muscular. Tanto a diretriz brasileira quanto a AHA recomendam a dosagem de transaminases hepáticas (ALT e AST) antes do início da terapia com estatinas. A reavaliação da função hepática deve ser guiada por sinais ou sintomas sugerindo hepatotoxicidade. A dosagem da CPK pode ser considerada em pacientes com antecedentes de intolerância à estatina, história familiar de miopatia, uso concomitante de fármacos que aumentem o risco de doença muscular (atentar, neste caso, para genfibrozila).

Em pacientes intolerantes ao aumento da dose de estatinas, ou que não atinjam as metas de LDL-c com terapia máxima, o ezetimibe constitui opção terapêutica, na dose única de 10 mg/dia. Sua ação baseia-se em inibir a absorção de colesterol na borda em escova do intestino delgado por meio da inibição da proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1-L1), com redução de eventos cardiovasculares em populações específicas.

As resinas são sequestradoras de ácidos biliares que diminuem a absorção enteral destes, resultando na depleção do colesterol celular hepático. Como consequência indesejada, pode ocorrer aumento de VLDL e TG plasmáticos. No Brasil, a resina disponível é a colestiramina, eventualmente utilizada em associação às estatinas quando não se alcançam os objetivos terapêuticos. A dose é de 16 a 24 g/dia, próximo às refeições e longe da tomada de outros medicamentos. Este é o único medicamento para hipercolesterolemia liberado para uso em gestantes e crianças abaixo de 10 anos.

No que se refere aos novos fármacos, destacam-se os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK-9), enzima relacionada com a degradação dos receptores de LDL-c. Alirocumabe e evolocumabe são os medicamentos disponíveis no Brasil, aplicados por meio de injeção subcutânea, com redução média de 60% nos níveis de LDL-c, além de efeitos na fração não HDL, na ApoB e nos TG. As doses são de 140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg 1 vez/mês para o evolocumabe e 75 a 150 mg a cada 2 semanas para o alirocumabe.

Hipertrigliceridemia

Indica-se o tratamento medicamentoso da hipertrigliceridemia quando houver falha das medidas não farmacológicas ou quando os níveis de TG forem > 500 mg/dl, em razão do alto risco de pancreatite. Se indicado, a primeira linha terapêutica inclui os fibratos, fármacos que estimulam os receptores nucleares denominados receptores alfa ativados da proliferação dos peroxissomos (PPAR- α), cuja consequência consiste no aumento da produção da LPL e na redução da apoC III, aumentando a hidrólise intravascular dos TG. As doses e os tipos de fibratos existentes no mercado podem ser encontrados na Tabela 22.5.

Tabela 22.4 Estatinas disponíveis, dose em mg de acordo com a intensidade da terapia.

Baixa intensidade (< 30%)

- Lovastatina 20 mg
- Sinvastatina 10 mg
- Pravastatina 10 a 20 mg
- Fluvastatina 20 a 40 mg

Moderada intensidade (30 a 49%)

- Lovastatina 40 a 80 mg
- Atorvastatina 10 a 20 mg
- Pravastatina 40 a 80 mg
- Sinvastatina 20 a 40 mg
- Pitavastatina 1 a 4 mg

■ Fluvastatina XL 80 mg

■ Rosuvastatina 5 a 10 mg

Alta intensidade ($\geq 50\%$)

■ Atorvastatina 40 a 80 mg

■ Rosuvastatina 20 a 40 mg

■ Sinvastatina 40 mg

Tabela 22.5 Tipos de fibratos disponíveis no Brasil e suas respectivas doses.

Fibratos	Doses
Bezafibrato	200 a 600 mg/dia
Genfibrozila	600 a 1.200 mg/dia
Etofibrato	500 mg/dia
Fenofibrato	160 a 250 mg/dia
Ciprofibrato	100 mg/dia

Por fim, o ácido nicotínico (niacina) pode ser considerado uma alternativa ou associado a fibratos e estatinas em pacientes com hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou dislipidemia mista. A niacina reduz a liberação de AG livres para a circulação por inibição da lipase tecidual, diminuindo a síntese de TG e LDL-c e aumentando HDL-c.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular. Endocrine Practice. 2017;23(suppl. 2):1-87.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):3168-209.
3. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2017;109(2 supl. 1):1-76.

BIBLIOGRAFIA

- Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. Cochrane Database System Review. 2015;10(6):CD011737.
- Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. Circulation. 2008;118(20):2047-56.

*Antonio Eduardo Ribeiro Nakamura •
Flavia Amanda Costa Barbosa*

FISIOLOGIA

Localizadas na cavidade retroperitoneal, as glândulas adrenais se dividem em dois compartimentos principais: a medula (localização central), de origem distinta (neuroectodérmica) e responsável pela produção das catecolaminas; e o córtex (origem mesodérmica), subdividido em zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticular (a última mais centrípeta). A zona glomerulosa produz os mineralocorticosteroides (p. ex., aldosterona), enquanto as zonas fasciculada e reticular produzem os glicocorticoides (p. ex., cortisol) e os esteroides sexuais (Figura 23.1).

As zonas reticular e fasciculada, responsáveis pela secreção dos esteroides adrenocorticiais, estão intimamente ligadas ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O hipotálamo secreta o hormônio liberador de corticotropina (CRH), o qual estimula a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior, que, então, estimula o córtex da adrenal a produzir e liberar os glicocorticoides e os esteroides sexuais.

A secreção do cortisol respeita o ciclo circadiano, sendo o seu pico logo no período de despertar (6 a 8 h) e o nadir por volta de meia-noite. Atua na contrarregulação glicêmica, estimulando a gliconeogênese, o controle adrenérgico e o efeito anti-inflamatório e imunossupressor.

Nos homens, os esteroides sexuais adrenocorticiais têm um papel pequeno, uma vez que a principal fonte esteroidogênica é a testosterona produzida nos testículos. Já nas mulheres, são os principais responsáveis pelo desenvolvimento de pelos pubianos e axilares e pela libido.

Já a regulação da secreção de aldosterona pela zona glomerulosa depende da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e da concentração sérica de potássio. Resumidamente, reduções do volume extracelular levam à ativação do SRAA, resultando na produção e na secreção de aldosterona. Esse hormônio atua nos rins estimulando a reabsorção de sódio e de água (indiretamente) e aumentando a excreção de potássio.

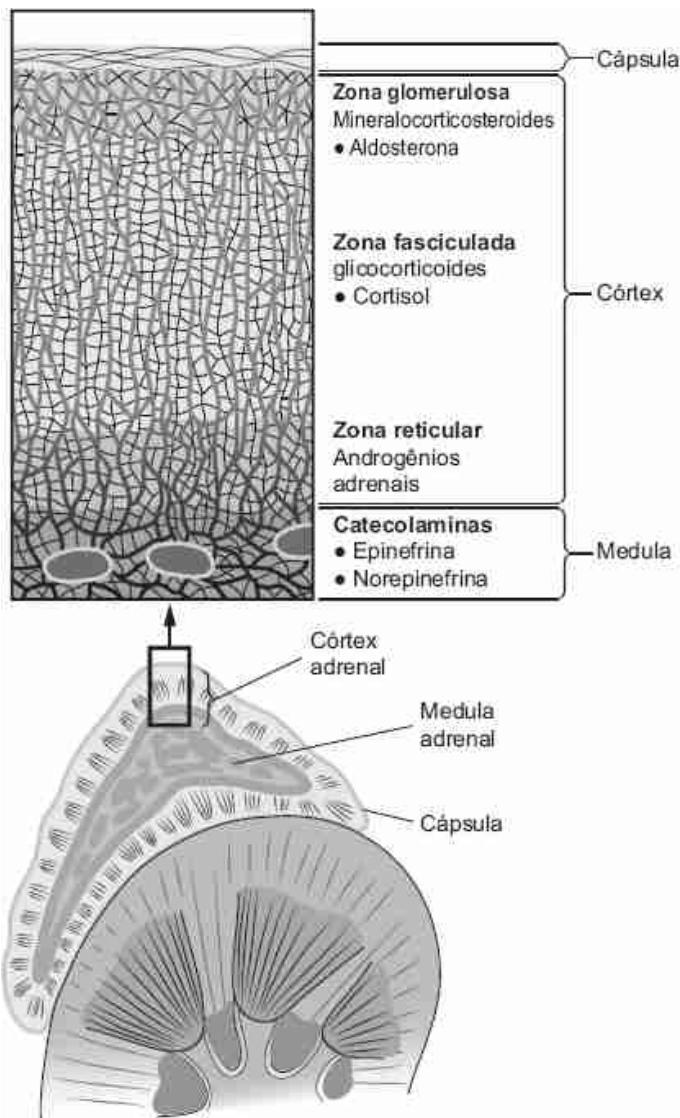


Figura 23.1 Histologia da adrenal.

INSUFICIÊNCIA ADRENAL

A insuficiência adrenal (IA) corresponde à redução da massa de tecido cortical adrenal ou da síntese de esteroide, levando à diminuição da produção de cortisol, aldosterona e/ou hormônios sexuais. Pode decorrer de perda primária de função da glândula (IA primária ou doença de Addison) ou desregulação no eixo hipotálamo-hipofisário (IA secundária) por deficiência no ACTH (hipófise) ou no CRH (hipotálamo).

As principais causas de IA primária incluem adrenalite autoimune (70 a 90%) em associação ou não a outras doenças autoimunes (síndrome poliglandular autoimune) e infecções (tuberculose, paracoccidioidomicose, histoplasmose, criptococose etc.). Já a IA secundária tem como principal causa a suspensão abrupta de terapia com corticosterooides após uso crônico. Outras causas abrangem tumores hipotalâmicos e hipofisários, doenças infiltrativas e complicações cirúrgicas locais (Tabela 23.1).

Quadro clínico

Os sintomas de IA são inespecíficos, destacando-se fadiga, mal-estar, perda de peso, hiporexia, dor abdominal, hipotensão ortostática, náuseas/vômitos, ingestão excessiva de sal e alterações neuropsiquiátricas (p. ex., confusão, depressão). A hiperpigmentação cutânea compreende um achado frequente na IA primária, estando relacionada com o aumento de ACTH, que, por sua vez, ativa receptores de melanocortina na pele. Alterações laboratoriais comuns consistem em hiponatremia, hiperpotassemia (IA primária), anemia normocítica, leucocitose e/ou eosinofilia e hipoglicemias.

Na IA secundária, existe uma desregulação da liberação de ACTH, embora não afete o principal produto da zona glomerulosa, a aldosterona. Nesse caso, não se espera a ocorrência de hiperpotassemia. Adicionalmente, sintomas como hipotensão ortostática podem surgir, ainda que incomuns.

A Tabela 23.2 resume os principais sinais e sintomas na IA e suas respectivas faixas de frequências observadas em diversos estudos.

Diagnóstico

O diagnóstico de IA crônica pode ser dividido em três etapas: a demonstração de níveis inapropriadamente baixos de cortisol (medida do cortisol sérico ou resposta inapropriada aos estímulos de ACTH); a avaliação da dependência ou não dos níveis circulantes de ACTH; e a busca de uma etiologia.

- Cortisol sérico basal: consiste na coleta do cortisol no período de pico sérico (6 a 8 h) e é um teste de triagem. Valores < 3 µg/dl são altamente sugestivos de IA, enquanto valores > 19 µg/dl excluem a doença
- Teste de estímulo com ACTH em altas doses (250 µg): administra-se ACTH via IV/IM e dosa-se o cortisol antes e 60 min após a injeção. A função da adrenal é considerada normal se o cortisol após o estímulo for ≥ 20 µg/dl. Tem seu papel nos casos de dúvida diagnóstica (cortisol sérico basal 3 a 19 µg/dl)
- Teste da hipoglicemia: realizado por meio da injeção de insulina regular (0,05 a 0,1 UI/kg de peso). Ausência de pico de cortisol ≥ 20 µg/dl na presença de hipoglicemia sintomática é indicador de IA (hipoglicemia é um potente estímulo à secreção de cortisol). Contraindicado em idosos, coronariopatas e epilépticos. Tem seu papel especialmente nos casos de IA secundária com reserva baixa, uma vez que nesses casos pode ocorrer resposta normal de cortisol no teste de ACTH

Tabela 23.1 Causas de insuficiência adrenal.

Primária
<ul style="list-style-type: none"> Adrenalite autoimune (70 a 90%): isolada ou como síndrome poliglandular autoimune (tipos 1 ou 2) Infecções: tuberculose, fúngicas (paracoccidioidomicose, histoplasmose, criptococose) Neoplasias: de mama, pulmão, melanoma, estômago, cólon e linfoma Hemorragia adrenal Fármacos: cetoconazol, fluconazol, rifampicina, fenitoína, etomidato Causas genéticas: hiperplasia adrenal congênita (p. ex., deficiência de 21-hidroxilase), adrenoleucodistrofia
Secundária
<ul style="list-style-type: none"> Uso crônico de corticosteroides Infecções: tuberculose meningoencefálica Adenomas hipofisários, craniofaringioma, metástase (de pulmão, mama) Hemorragia hipotalâmica ou hipofisária, síndrome de Sheehan Doenças infiltrativas: hemocromatose, sarcoidose, histiocitose Outras: radioterapia local (sistema nervoso central), causas pós-cirúrgicas, síndrome da sela vazia, trauma craniano

Tabela 23.2 Sinais, sintomas e alterações laboratoriais relacionados com insuficiência adrenal.

Sinais e sintomas
<ul style="list-style-type: none"> Perda de apetite (53 a 67%) e perda de peso (66 a 76%) Náuseas, vômitos ou dor abdominal (49 a 62%) Hipotensão postural (55 a 68%) Hiperpigmentação cutânea (41 a 74%): ocorre na IA primária Mialgia e artralgia (36 a 40%) Ingesta excessiva de sal (38 a 64%) Sintomas neuropsiquiátricos: depressão, mania, psicose Perda de libido e rarefação de pelos em mulheres
Alterações laboratoriais
<ul style="list-style-type: none"> Hiponatremia (70 a 80%) Hiperpotassemia (30 a 40%): ocorre na IA primária Anemia normocítica (11 a 15%), eosinofilia (20%) Hipoglicemia

- ACTH plasmático basal: útil para distinguir IA primária da secundária. Na IA primária, o ACTH excede 100 pg/ml, enquanto, na secundária, o ACTH está baixo ou no limite inferior de normalidade

- Tomografia computadorizada (TC) de abdome: causas infecciosas ou tumorais podem causar aumento da suprarrenal. Na adrenalite autoimune e na IA secundária, seu tamanho pode reduzir. Calcificações sugerem etiologia granulomatosa (infecção, sarcoidose, paracoco) e torna menos provável causa autoimune
- Ressonância magnética (RM) de sela túnica: avaliação do eixo hipotálamo-hipofisário
- Dosagem de anticorpos anticortex adrenal e anti-21-hidroxilase: em caso de suspeita de autoimunidade. Esses anticorpos ocorrem em cerca de 94% dos pacientes com adrenalite autoimune.

Tratamento

Consiste na reposição de glicocorticoides associados ou não a mineralocorticosteroides. A dose recomendada é de 15 a 25 mg/dia de hidrocortisona dividida em duas ou três doses, sendo dois terços a três quartos pela manhã. Outros corticosteroides podem ser usados nas devidas doses de equivalência (Tabela 23.3). Suplementação dietética com cloreto de sódio, em adição à terapia com glicocorticoides, é suficiente para obter o balanço adequado de sódio (4 a 6 g/dia).

A reposição de mineralocorticsteroide pode ser realizada com fludrocortisona 0,1 a 0,2 mg VO 1 vez/dia nos casos de IA primária principalmente se o corticosteróide escolhido tiver mínimo efeito mineralocorticosteróide (p. ex., prednisona, dexametasona).

O tratamento deverá ser controlado por meio de avaliação subjetiva de melhora dos sintomas e vigilância de efeitos colaterais. A hiperpigmentação cutânea torna-se atenuada com o tratamento, contudo dificilmente desaparece. Não existem marcadores séricos confiáveis para avaliação da dose ótima de corticosteróide.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

Hiperaldosteronismo primário (HAP) é definido como produção autônoma e excessiva de aldosterona independente da renina, está entre as causas frequentes de hipertensão arterial secundária, com prevalência de 15 a 20% dos casos de hipertensão de acordo com os dados pesquisados.

Tabela 23.3 Glicocorticoides usados na prática clínica: meia-vida, potência relativa e dose diária.

Esteróide	Meia-vida biológica (h)	Equivalência de dose (mg)	Atividade glicocorticoide (deposição de glicogênio hepático em relação ao cortisol)	Atividade mineralocorticosteroide (retenção de sódio em relação à aldosterona)	Dose média diária de reposição VO (mg/m ²)
Cortisol ou hidrocortisona	8 a 12	20	100	0,25	10 a 15
Prednisona	12 a 36	5	400	0,1	2,5 a 4
Prednisolona	12 a 36	4	500	< 0,1	2 a 4
Dexametasona	36 a 72	0,75	3.000	0	0,4

Adaptada de Felício et al., 2018.

Suas principais causas consistem em hiperplasia adrenal (HA) e adenoma produtor de aldosterona (APA), cada um responsável por cerca de 50% dos casos de HAP nos estudos mais recentes.

Quadro clínico

O quadro clínico associado ao HAP decorre fundamentalmente dos efeitos da aldosterona já descritos no início do capítulo.

- Hipertensão arterial: resulta dos efeitos de retenção de sal mediados pela aldosterona. Pode estar associado a quadros de hipertensão resistente
- Hipopotassemia: apesar de compreender um achado clássico, surge em 9 a 37% dos casos. Leva a sintomas inespecíficos, como fadiga, fraqueza muscular, cãibras, parestesias, paralisia intermitente e poliúria. Adicionalmente à hipopotassemia, os pacientes podem apresentar alcalose metabólica
- Outras associações: aumento do risco/mortalidade cardiovascular independente dos valores de pressão arterial, hipotensão ortostática e maior prevalência de síndrome metabólica.

Diagnóstico

Feito em três etapas – triagem, confirmação e classificação do subtipo –, sendo a primeira recomendada para populações de risco aumentado para HAP, como:

- Pacientes com pressão arterial sustentada acima de 150/100 mmHg
- Pacientes com hipertensão resistente (não controle apesar do uso de três ou mais anti-hipertensivos, um deles um diurético)
- Pacientes com hipertensão e hipopotassemia espontânea ou induzida por diuréticos
- Pacientes com hipertensão e incidentaloma adrenal
- Pacientes com hipertensão e apneia do sono
- Pacientes com hipertensão e história familiar de hipertensão de início precoce ou acidente vascular encefálico em < 40 anos
- Parentes de primeiro grau de pacientes com HAP.

A triagem é realizada pela medida da atividade plasmática da renina (APR), a concentração plasmática de aldosterona (CPA) e o cálculo da relação aldosterona/renina (RAR). Valor de corte RAR > 25 a 30 (sendo a medida da CPA em ng/dl e APR em ng/ml/h) tem boa acurácia diagnóstica, embora varie conforme o ensaio utilizado. Idealmente, medições com interferência no SRAA devem ser suspensas antes da coleta dos exames, embora isso dificilmente aconteça na prática clínica, já que poderia implicar descompensação

clínica. Preconiza-se um intervalo de pelo menos 4 semanas de suspensão para diuréticos (incluindo espironolactona) e pelo menos 2 semanas para betabloqueadores, clonidina, metildopa, anti-inflamatórios não hormonais, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do canal de cálcio di-hidropiridínicos. Os exames devem ser coletados após, pelo menos, 2 h do despertar matinal (possibilita ativação fisiológica do SRAA). Além disso, recomenda-se dieta sem restrição de sal nas 48 h anteriores ao exame. Um teste confirmatório é necessário para o diagnóstico definitivo de HAP (Tabela 23.4).

Por último, realizam-se exames para classificação do subtipo. A TC de abdome deve ser o primeiro exame, conseguindo identificar, em geral, adenomas ≥ 10 mm de diâmetro. Deve-se suspeitar de carcinoma nos casos de massa unilateral > 4 cm de diâmetro. Alterações micronodulares e espessamento adrenal bilateral sugerem HA bilateral. A RM de abdome constitui uma opção, porém a TC possibilita melhor resolução espacial.

Tabela 23.4 Testes confirmatórios de hiperaldosteronismo.

Teste confirmatório	Valor de corte	Comentários
Teste de infusão com salina	CPA > 5 a 10 ng/dl (140 a 280 pmol/l)	Baixo custo, fácil acesso. Realiza-se infusão de 2 l de NaCl 0,9% em 4 h e, então, coletam-se exames. Normalizar potássio antes de iniciar protocolo. Cuidado com cardiopatas/nefropatas
Teste de sobrecarga salina oral	Aldosterona urinária > 12 a 14 μ g/24 h (33 a 39 nmol/24 h)	Baixo custo, fácil acesso. Orienta-se ingestão de 6 g de sódio por 3 dias e medida de aldosterona em urina de 24 h nos dias 3 a 4. Normalizar potássio antes de iniciar protocolo. Cuidado com cardiopatas/nefropatas
Teste de supressão com fludrocortisona	CPA > 6 ng/dl no D4 às 10 h com APR < 1 ng/ml/h e cortisol abaixo do valor dosado às 7 h	Administrar fludrocortisona 0,4 mg/dia VO por 3 dias. Uso limitado em virtude dos custos elevados
Teste do captoril	Redução na CPA $< 30\%$	Administrar 50 mg de captoril após o paciente permanecer 1 h sentado ou em pé e, então, dosar CPA, APR e cortisol

CPA: concentração plasmática de aldosterona; APR: atividade plasmática de renina.

Teste da postura ereta

Consiste na coleta de sangue do paciente após 40 min de decúbito no local de coleta do exame (laboratório) e após 2 h em pé com ou sem deambulação. Na hiperplasia, há aumento do número e afinidade dos receptores de angiotensina II, enquanto no adenoma acontece redução. Consequentemente, estímulos ao SRAA, como um estresse postural, levam ao aumento da produção de aldosterona nos casos de hiperplasia, ao contrário do adenoma, que não apresenta resposta. Aumentos > 3 a 4 vezes o valor basal podem sugerir o diagnóstico de hiperplasia.

Cateterismo das veias adrenais

Exame padrão-ouro para diferenciar adenoma de hiperplasia, é indicado nos casos em que o exame de imagem é inconclusivo ou negativo diante de um caso com alterações bioquímicas inequívocas de APA. Pode-se fazer a avaliação por meio do índice de lateralização (IL): (aldosterona/cortisol ipsilateral)/(aldosterona/cortisol contralateral). Índices ≥ 10 sugerem lateralização de produção hormonal (adenoma). Antes da coleta dos exames, é necessário suspender as medicações que interfiram no SRAA, conforme descrito anteriormente quanto à coleta dos exames de triagem.

Tratamento

Os objetivos do tratamento do HAP, que se divide em medicamentoso e/ou cirúrgico, consistem em controlar a pressão arterial, normalizar os distúrbios hidreletrolíticos, melhorar os sintomas e reduzir o risco cardiovascular.

O tratamento medicamentoso é realizado com antagonista do receptor da aldosterona, cujo principal representante no Brasil é a espironolactona na dose de 12,5 a 25 mg/dia. Adicionalmente, tem efeito antagonista no receptor androgênico e agonista do receptor de progesterona, podendo causar ginecomastia (efeito dose-dependente), disfunção erétil e irregularidades menstruais.

Nos casos de APA unilateral, a cirurgia (adrenalectomia videolaparoscópica) oferece melhor controle clínico. Pacientes de alto risco cirúrgico ou que se recusam a realizar o procedimento podem ser tratados com espironolactona nas doses citadas.

BIBLIOGRAFIA

- Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(3):216-26. Epub 2014/08/08. eng.
- Felício CP, Jairo AR, José RV. Atualização terapêutica. 26. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2018.
- Kayser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Carel Bakx J, van der Wel MC et al. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: a Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(7):2826-35.
- Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(14):1811-20.

Williams TA, Reincke M. Management of endocrine disease: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. European journal of endocrinology. 2018;179(1):R19-R29. Epub 2018/04/21. eng.

Raíssa Pereira Neiva • Marcela Schmitt S. Belleza •
Matheus Paiva

HIPOTIREOIDISMO

Definição e etiologia

O hipotireoidismo é uma síndrome clínica determinada pela síntese ou pela secreção insuficientes dos hormônios tireoidianos [tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3)] ou sua ação inadequada sobre os órgãos-alvo. Pode ser classificado em:

- Primário: falência da glândula tireoide, representando cerca de 95% dos casos
- Secundário: falência hipofisária – deficiência de TSH (tireotrofina)
- Terciário: deficiência hipotalâmica de hormônio liberador de tireotrofina (TRH).

Suas principais etiologias são:

- Primária:
 - Autoimune: tireoidite de Hashimoto, principal causa em regiões com insuficiência de iodo
 - Iatrogênico: tireoidectomia, radioablação com iodo ou irradiação cervical
 - Nutricional: carência de iodo, principal causa em regiões carentes dessa substância
 - Fármacos: tionamidas, lítio, amiodarona, interferona-alfa, interleucina-2 (IL-2), inibidores de tiroxinoquinase
 - Doenças infiltrativas: tireoidite fibrosante, hemocromatose, sarcoidose, amiloidose, esclerodermia
 - Congênita: disgenesia da glândula (agenesia, hipoplasia, ectopia)
- Central (secundária e terciária):
 - Hipopituitarismo: tumores, cirurgias, irradiação, síndrome de Sheehan (infarto hipofisário pós-parto), trauma, congênito
 - Doenças hipotalâmicas: tumores, trauma, doenças infiltrativas (tuberculose, sarcoidose)
- Resistência generalizada aos hormônios tireoidianos.

Epidemiologia

A prevalência de hipotireoidismo na população mundial varia de 0,1 a 2%, observando-se uma frequência maior da doença em mulheres idosas (proporção 8:1 com o sexo masculino). Os principais fatores de risco conhecidos incluem idade (> 65 anos), sexo feminino, puerpério, história familiar, irradiação prévia de cabeça e pescoço, doenças autoimunes (vitiligo, diabetes melito tipo 1, anemia perniciosa), síndromes de Turner e Down e dieta pobre em iodo.

Diagnóstico

As manifestações clínicas do hipotireoidismo dependem da duração e da intensidade da carência hormonal, e, de modo geral, serão mais evidentes quanto maiores a duração e a magnitude da carência. Infelizmente, muitas das manifestações são inespecíficas e a maioria dos casos é leve e oligossintomática, o que torna a avaliação bioquímica essencial para o diagnóstico do distúrbio endócrino.

Sinais e sintomas

Os aspectos clínicos que caracterizam o hipotireoidismo se originam de dois processos principais: aletencimento dos processos metabólicos e acúmulo de substâncias matriciais no interstício de órgão e tecidos, sobretudo glicosaminoglicanos. As características clínicas encontradas mais frequentemente em pacientes hipotireóides são:

- Sintomas:
 - Fatiga, fraqueza, intolerância ao frio, ganho de peso, rouquidão

- Pele seca, perda de cabelo
- Dispneia, rinite crônica, apneia do sono
- Constipação intestinal, hipoguesia
- Dificuldade de concentração, amnésia, depressão
- Parestesias, artralgias, mialgias, câimbras, hipoacusia
- Redução da libido, disfunção erétil, oligo/amenorreia, menorrágia

■ Sinais:

- Alentecimento da fala, edema periorbital de mãos e pés
- Pele seca e fria, hiperqueratose, alopecia, madarose, discromias, macroglossia
- Derrame pleural, derrame pericárdico, ascite (raro)
- Bradicardia, hipertensão arterial diastólica
- Síndrome do túnel do carpo, alentecimento de reflexos tendinosos profundos
- Galactorreia.

Exames laboratoriais

Após a consideração dos aspectos clínicos, deve-se seguir uma avaliação bioquímica para diagnosticar ou descartar o hipotireoidismo. Se a suspeição sobre o distúrbio endócrino é grande, deve-se determinar as dosagens de TSH e T4 livre (T4L). Vale ressaltar que, para indivíduos assintomáticos com alto risco de desenvolver hipotireoidismo ou pacientes que apresentam alterações laboratoriais e/ou radiográficas possivelmente secundárias ao hipotireoidismo, o teste de screening mais recomendado consiste na dosagem isolada do TSH. Se anormal e confirmado após 2 a 3 meses, deve-se dosar T4L.

A Figura 24.1 mostra a interpretação dos valores de TSH e T4L em um cenário clínico de suspeição para hipotireoidismo. Outras possíveis alterações laboratoriais secundárias ao hipotireoidismo são resumidas na Tabela 24.1.

Ainda em relação ao diagnóstico do hipotireoidismo, algumas informações devem ser ressaltadas:

- Para a população geral, recomenda-se o valor tradicional de variação normal do TSH (0,45 a 4,5 mU/l). Os valores de T4L variam conforme os métodos de dosagem
- Não existe indicação de uso rotineiro da medida do T3 sérico no diagnóstico do paciente com hipotireoidismo, já que a conversão aumentada de T4 para T3 mantém concentração sérica de T3 nos limites normais até o hipotireoidismo se tornar grave
- A dosagem do T4L não é suscetível às alterações nas proteínas transportadoras de hormônio tireoidiano e apresenta uma variação intraindividual muito pequena, motivo pelos quais é preferível em relação ao T4 total (T4T)
- A dosagem sérica de antitireoglobulina (anti-Tg) e antitireoperoxidase (TPO) auxilia na demonstração da natureza autoimune da disfunção tireoidiana e deve ser associada a dosagens de TSH e T4L

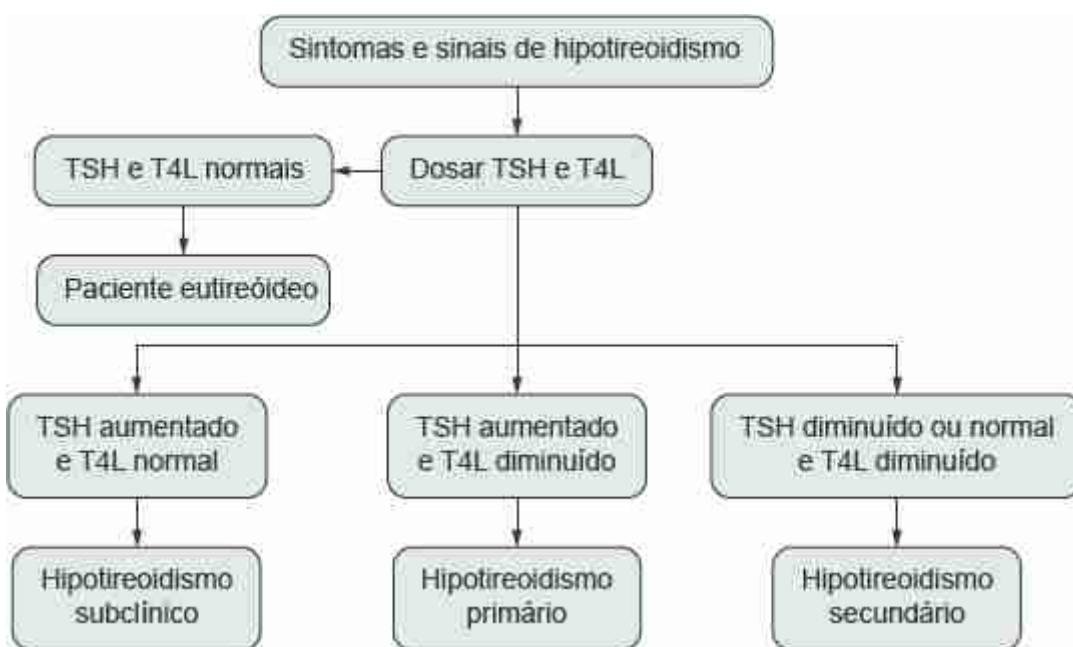


Figura 24.1 Interpretação dos valores de TSH e T4L em caso de suspeita de hipotireoidismo.

Tabela 24.1 Alterações laboratoriais.

Exames	Alterações
Hemograma	Anemia normocítica/normocrômica, macrocítica ou microcítica/hipocrômica
Sódio sérico	Hiponatremia
Enzimas musculares	Aumento de creatinoquinase, aldolase, LDH e TGO
Perfil lipídico	Hipercolesterolemia (aumento de LDL) e hipertrigliceridemia
Hormônios	Hiperprolactinemia (geralmente < 100 ng/ml), aumento de FSH e LH
Anticorpos	Anti-TPO – 95 a 100% dos casos de tireoidite de Hashimoto; anti-Tg

LDH: lactato desidrogenase; TGO: transaminase glutâmico-oxaloacética; LDL: lipoproteína de baixa densidade; FSH: hormônio foliculoestimulante; LH: hormônio luteinizante; anti-TPO: antiperoxidase; Anti-Tg: antitireoglobulina.

- Após a confirmação do hipotireoidismo central, o próximo passo consiste na ressonância magnética (RN) da sela túrcica para pesquisar doenças que justifiquem esse achado. O teste do TRH é pouco utilizado na prática clínica pelo baixo poder discriminatório entre causas hipotalâmicas e hipofisárias
- Ultrassonografia de rotina da tireoide não é recomendada em pacientes com hipotireoidismo clínico ou subclínico.

Tratamento

Após a confirmação do diagnóstico e a decisão de reposição hormonal, o principal objetivo do tratamento é restaurar o eutireoidismo, melhorando os sintomas e as alterações metabólicas associadas à deficiência do hormônio tireoidiano. As medicações disponíveis para essa finalidade são levotiroxina sódica (L-T4) e T3.

A L-T4 tem uma meia-vida mais longa (7 dias), alcança níveis séricos mais estáveis em comparação à T3, tornando possível utilizar uma dose diária, e compreende a medicação de escolha para o tratamento do hipotireoidismo. Na Tabela 24.2, são listados os aspectos mais importantes do tratamento clínico com L-T4.

Tabela 24.2 Tratamento com levotiroxina.

Dose
<ul style="list-style-type: none"> ■ Pacientes < 60 anos: dose inicial de 1,6 a 1,8 µg/kg de peso corporal ideal ■ Pacientes > 60 anos, doença cardíaca isquêmica ou insuficiência cardíaca: iniciar a terapia com L-T4 em doses mais baixas (12,5 a 25 µg/dia) ■ Hipotireoidismo subclínico: de 1,1 a 1,2 µg/kg
Modo de uso
A L-T4 deve ser administrada preferencialmente pela manhã, 30 min antes da primeira refeição e da ingestão de outras medicações (p. ex., inibidores de bomba de prótons), ou pelo menos 2 h após
Controle

Deve-se medir os níveis de TSH e T4L 6 a 8 semanas após cada ajuste da dose

Metas

■ Normalização dos níveis de TSH:

- Pacientes < 60 anos: 1 a 2,5 mUI/l
- Pacientes 60 a 70 anos: 3 a 4 mUI/l
- Pacientes < 70 anos: 4 a 6 mUI/l

Fatores que interferem na absorção

■ Reduzem a absorção: colestiramina, sucralfato, omeprazol, hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio e lovastatina

■ Aumentam o metabolismo hepático: rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, estrogênio, fenitoína e sertralina

Se doses altas de L-T4 ($> 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$) não normalizarem os níveis de TSH, devem ser consideradas má adesão, interferência por fármacos ou síndromes da má absorção. Se persistirem os sintomas de hipotireoidismo apesar de um tratamento adequado, descartar outras comorbidades.

Hipotireoidismo subclínico

O hipotireoidismo subclínico (HS) é definido pela concentração de TSH bioquimicamente acima do limite superior do intervalo de referência, com níveis de hormônio tireoidiano que permanecem dentro dos limites da normalidade. Raramente apresenta sinais e sintomas e deve ser determinado na ausência de doença hipotalâmica ou pituitária e de doença não tireoidiana.

O tratamento dessa condição permanece controverso na literatura, embora, de modo geral, a decisão deva considerar a probabilidade de progressão para o hipotireoidismo clínico – definida pelos níveis de TSH e a existência de autoanticorpos – e o significado do HS, incluindo o impacto na qualidade de vida, a função cognitiva, o risco cardiovascular e a expectativa de vida. A Tabela 24.3 resume as recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o tratamento de HS.

Não há evidência consistente para recomendar ou não o tratamento do HS durante a gestação. No entanto, a maioria das diretrizes aceita a instituição do tratamento no momento do diagnóstico, em razão de estudos retrospectivos que sugerem efeitos adversos na gestação e pelo baixo risco do tratamento.

HIPERTIREOIDISMO

Considerações e epidemiologia

Hipertireoidismo é uma condição na qual há aumento da síntese e da liberação de hormônios tireoidianos. Tireotoxicose, por sua vez, expressa a síndrome clínica decorrente do excesso desses hormônios. Assim, pode haver casos de hipertireoidismo sem tireotoxicose – pacientes com critérios laboratoriais para a definição de hipertireoidismo, ainda que com manifestações clínicas discretas ou ausentes. É descrito, também, o hipertireoidismo subclínico, quando a única alteração laboratorial refere-se à supressão do TSH.

Tabela 24.3 Recomendações para o tratamento do hipotireoidismo subclínico persistente.

Parâmetro	TSH ($> 4,5$ e $< 10 \text{ mm/l}$)	TSH ($> 10 \text{ mm/l}$)
Idade ≤ 65 anos		
Sem comorbidades	Não	Sim
Risco de progressão ao hipotireoidismo franco	Considerar tratamento	Sim
Doença cardiovascular preexistente ou risco	Considerar tratamento se TSH $\geq 7 \mu\text{m/l}$	Sim

cardiovascular		
Sintomas de hipotireoidismo	Considerar teste terapêutico	Sim
Idade > 65 anos		
-	Não	Sim

Adaptada de Sgarbi et al., 2013.

O hipertireoidismo tem prevalência de 1,3%, sendo até cinco vezes mais comum entre as mulheres. O tabagismo também constitui fator de risco conhecido para a doença, cuja etiologia se distribui de maneira diferente entre a população – a doença de Graves (DG) é mais comum em mulheres jovens, enquanto o bócio multinodular tóxico (BMNT) surge com maior frequência entre idosas.

Etiologia e fisiopatologia

- DG: principal causa, caracteriza-se pela presença de anticorpo contra receptor de TSH (TRAb), que determina o hiperfuncionamento tireoidiano
- Hashitoxicose: ocorre em pacientes com doença tireoidiana autoimune. Inicialmente, há hipertireoidismo causado por anticorpos contra o receptor de TSH (como na DG). Segue-se o hipotireoidismo em decorrência de infiltração glandular linfocitária e destruição tecidual (como na doença de Hashimoto)
- BMNT e adenoma tóxico (AT): muitos autores os descrevem como espectros da mesma disfunção. Inicialmente, há mutação focal, determinando hiperplasia do tecido folicular tireoidiano de maneira restrita (AT). Quando as mutações ocorrem em topografias diversas, surge o BMNT
- Tireoidites: a destruição do tecido glandular culmina na liberação de hormônio pré-formado, condição em muitos casos autolimitada
- Tireotoxicose factícia: decorrente da ingestão exógena de hormônios tireoidianos
- Outros casos: doença trofoblástica gestacional, tumores de células germinativas e adenomas hipofisários produtores de TSH, embora sejam mais raros.

Manifestações clínicas

As ações celulares são mediadas pela T3, que age em receptores nucleares regulando a expressão genética. Causa sintomas inespecíficos, geralmente relacionados com o aumento dos efeitos adrenérgicos. Além das consequências do aumento de T3 circulante, na DG há efeitos provocados pela presença de TRAb.

Hipertireoidismo manifesto/clínico

Sintomas incluem ansiedade, labilidade emocional, fraqueza e tremores. A pele pode estar quente, e o paciente refere intolerância ao calor. Perda ponderal e alteração do apetite podem surgir. São comuns as alterações cardiovasculares, como as arritmias (em especial a fibrilação atrial), que cursam com palpitações, e o aumento da pressão arterial sistólica. Menos frequentemente, ocorrem polaciúria, alteração do ciclo menstrual (oligo/amenorreia), ginecomastia e disfunção erétil.

Doença de Graves

As manifestações clínicas mais usuais são:

- Oftalmopatia de Graves (OG): causada por inflamação da musculatura extraocular e gordura periorbitária, determina proptose e exoftalmia, edema periorbitário e de conjuntiva. É mais comum entre os tabagistas
- Dermopatia: acometimento da pele causado por infiltração, que characteristicamente acomete a região pré-tibial.

Hipertireoidismo na população geriátrica

Descrito como “tireotoxicose apática”, já que as manifestações são muito sutis, podendo constituir as únicas queixas a astenia e a fraqueza.

Avaliação e diagnóstico

Anamnese e exame físico

Devem ser questionados: uso de medicações (classicamente amiodarona); gestação recente; história familiar (doenças tireoidianas e/ou autoimunes); e exposição a iodo. As comorbidades e, principalmente, suas descompensações podem estar relacionadas com o hipertireoidismo (p. ex., podem surgir descontrole pressórico e glicêmico).

No exame físico geral, podem ser notadas alterações inespecíficas – hipertensão sistólica isolada, taquiarritmias, tremores de extremidades. Os achados específicos da DG podem estar presentes – oftalmopatia e dermopatia infiltrativa. A OG é avaliada pelo *Clinical Activity Score* (CAS), que considera a ocorrência de edema palpebral, eritema palpebral, eritema conjuntival, quemose, edema de carúncula, dor ocular espontânea e dor ocular à movimentação.

O exame da tireoide varia de acordo com a etiologia do hipertireoidismo – nódulo único palpável sugere AT; dor à palpação tireoidiana pode surgir na tireoidite subaguda (granulomatosa); e, na DG e em pacientes idosos, a glândula pode ter tamanho normal ou não ser palpável.

Exames laboratoriais

Pacientes com hipertireoidismo primário (doença tireoidiana) cursam com supressão dos níveis de TSH, que, isoladamente, não reflete a gravidade do hipertireoidismo, mas que, no hipertireoidismo subclínico, representa a única alteração da função tireoidiana. Quando ocorre hipertireoidismo clínico, há elevação de T3 e/ou T4L.

Determinação da etiologia

- Testes tireoidianos:
 - TSH suprimido associado a aumento isolado de T3: acontece na DG, no AT e na ingestão exógena de T3
 - TSH suprimido associado a aumento de T4 livre: disfunção tireoidiana induzida por amiodarona, ingestão exógena de T4
 - TSH normal/elevado associado a T4 livre (T4L) e T3 aumentados: tumor hipofisário produtor de TSH
- Captação de iodo: deve ser realizada na suspeita de doença nodular e na ausência de contraindicações (gestantes e lactantes). Captação normal ou aumentada indica aumento da função tireoidiana, e captação reduzida ou ausente, tireoidites com destruição glandular ou produção extratireoidiana (como *Struma ovarii*)
- Cintilografia: tem indicação limitada. Demonstra existência de tecido captante de iodo. Assim, no AT descreve-se nódulo quente, na DG, captação difusa e no BMNT, captação heterogênea
- Ultrassonografia: deve ser reservada para casos de nódulo tireoidiano palpável
- Pesquisa de TRAb: sua presença determina o diagnóstico de DG.

Tratamento

Betabloqueadores

Representam as medicações de escolha para controle sintomático – redução de palpitações, tremores e labilidade emocional. O propranolol é o mais utilizado (20 a 80 mg a cada 6 a 12 h, ajustado conforme a resposta do paciente).

Doença de Graves

- Medicações antitireoidianas (DAT): inibem a síntese hormonal, estando disponíveis o metimazol (MMZ) e o propiltiouracila (PTU). O PTU em doses elevadas também inibe a conversão periférica de T4 em T3, constituindo a primeira opção nos casos de hipertireoidismo grave e crise tireotóxica. O MMZ, porém, apresenta melhor posologia (dose única diária – inicial de 5 a 10 mg/dia) e menores efeitos colaterais; no entanto, está contraindicado no 1º trimestre gestacional. O tratamento com as DAT deve ser monitorado com dosagem de T4L e T3 após 4 a 6 semanas de seu início, com avaliação dos possíveis efeitos colaterais (agranulocitose e hepatite). São medicamentos que precisam ser descontinuados após 12 a 24 meses, em decorrência dos efeitos adversos. Na DG, a remissão com DAT ocorre em 30 a 50% dos pacientes
- Iodo radioativo: um dos tratamentos definitivos, é a primeira escolha quando da necessidade de controle rápido dos sintomas ou de contraindicações às DAT ou à cirurgia. Seu emprego pode piorar os sintomas da OG, estando contraindicado em gestantes e lactantes. A remissão acontece em mais de 80% dos pacientes, podendo-se tentar um novo ciclo após uma primeira recidiva
- Tireoidectomia: as indicações absolutas incluem as complicações locais de bócios volumosos, nódulos suspeitos ou malignos e a recusa ou a contraindicação ao uso de iodo.

Oftalmopatia

O uso das DAT parece ter algum efeito benéfico por meio do controle do hipertireoidismo. No entanto, as recidivas podem exacerbar a OG, casos que podem ser controlados com o uso de corticoterapia oral, ocasionalmente tornando-se necessário o uso de corticosteroides intravenosos, imunobiológicos e outras medicações.

Bócio multinodular tóxico e adenoma tóxico

O tratamento de escolha deve ser por um método definitivo – cirúrgico ou com iodo radioativo –, uma vez que o uso de DAT garante controle apenas temporário. A eficácia do iodo radioativo pode aumentar com o uso de

TSH recombinante prévio à terapia final. É possível tentar terapias alternativas, como ablação térmica com laser ou alcoolização dos nódulos.

Tireoidites

Em sua maioria, as manifestações clínicas são mais leves e com curso autolimitado. Por isso, preconiza-se o uso de betabloqueadores nos pacientes sintomáticos. As DAT não são empregadas, visto que o hipertireoidismo resulta da liberação de hormônio pré-formado decorrente da destruição glandular.

NÓDULOS TIREOIDIANOS

Nódulos tireoidianos palpáveis constituem um achado relativamente frequente no exame físico, sendo encontrados em até 1% da população normal. Sua importância reside no fato de que 5 a 15% desses nódulos correspondem a carcinomas de tireoide.

Na Tabela 24.4, constam as características que conferem maior risco de malignidade a um nódulo tireoidiano. A Figura 24.2 mostra como se deve realizar a propedêutica do nódulo tireoidiano.

Tabela 24.4 Maior risco de malignidade.

Características clínicas

- Sexo masculino
- Idade < 20 anos ou > 70 anos
- Exposição à radiação
- Diagnóstico prévio ou história familiar de câncer tireoidiano
- Síndromes hereditárias: neoplasia endócrina múltipla tipo 2, síndromes de Cowden, Pendred e Werner, polipose adenomatosa familiar
- Crescimento rápido ou sintomas compressivos
- Endurecido, aderido a planos profundos, associado a paralisia de corda vocal e/ou linfonodomegalia

Características ultrassonográficas

- Hipoecogenicidade:
 - Margens irregulares
 - Diâmetro anteroposterior maior que o diâmetro transverso
- Microcalcificações:
 - Chammas IV ou V (vascularização central)
 - Linfonodo cervical com característica suspeita

Em suma, as indicações de punção aspirativa de agulha fina são:

- Nódulos maiores que 1 cm
- Nódulos maiores que 5 mm com características clínicas e/ou ultrassonográficas suspeitas para malignidade
- Nódulos com aparente invasão extratireoidiana.

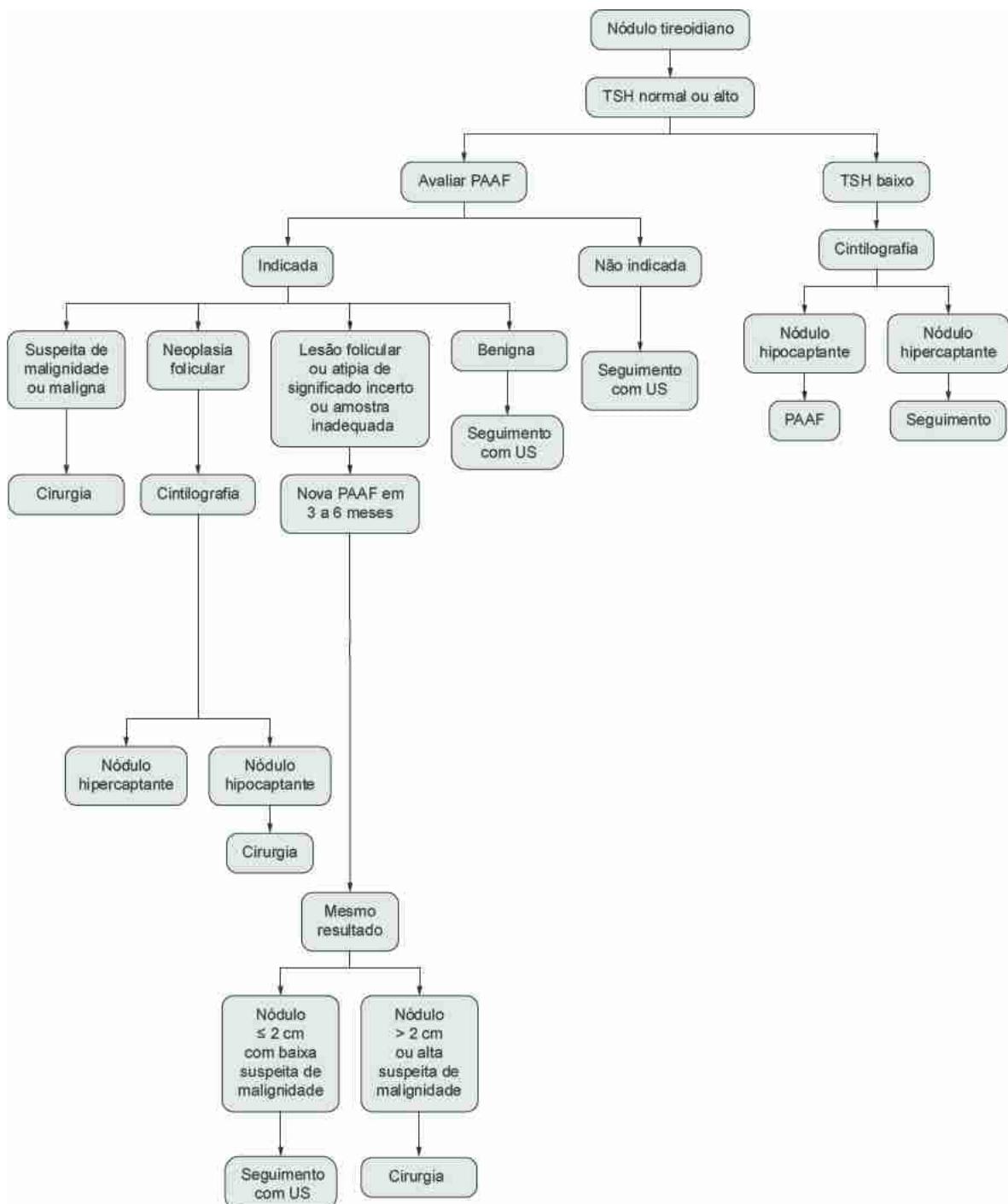


Figura 24.2 Algoritmo de investigação do nódulo tireoidiano.

BIBLIOGRAFIA

- Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC de, Bravo PP et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2013;57(4):265-99.
- Klein I. Cardiovascular effects of hyperthyroidism. UpToDate. 2018. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 22 nov. 2018.
- Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA de, Graf H et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo – recomendações do departamento de tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2013;57(4):240-64.
- Peeters R. Subclinical hypothyroidism. The New England Journal of Medicine. 2017;376(27):2556-65.

- Rosario Pedro Wesley. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide – atualização do consenso brasileiro. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2013;57(3):205-32.
- Ross D, Cooper D, Mulder J. Diagnosis and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. UpToDate. 2018. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 22 nov. 2018.
- Ross D, Cooper D, Mulder J. Diagnosis of hyperthyroidism. UpToDate. 2018. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 22 nov. 2018.
- Ross D, Cooper D, Mulder J. Disorders that cause hyperthyroidism. UpToDate. 2018. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 22 nov. 2018.
- Ross D, Cooper D, Mulder J. Graves' hyperthyroidism in nonpregnant adults – overview of treatment. UpToDate. 2018. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 22 nov. 2018.
- Ross D, Cooper D, Mulder J. Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults. UpToDate. 2018. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 22 nov. 2018.
- Ross, D, Cooper D, Mulder J. Treatment of primary hypothyroidism in adults. Up to date. 2018. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 22 nov. 2018.
- Sgarbi JA, Teixeira PFS, Maciel LMZ, Mazeto GMFS, Vaisman M, Montenegro Junior RM et al. VI Consenso Brasileiro para a Abordagem Clínica e Tratamento do Hipotireoidismo Subclínico em Adultos: Recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(3):166-83.

Cybelle Adourian Louback • Priscila Dias Cardoso Ribeiro •
Priscila R. L. Oyama

EPIDEMIOLOGIA

O hiperparatireoidismo primário (HPP) é um distúrbio endocrinológico comum, com prevalência aproximada de 1 a 3 casos por 1.000 pessoas nos EUA, cuja incidência aumenta com a idade – antes dos 45 anos, a incidência em homens e mulheres se mostra semelhante, e, acima dos 45 anos, é maior no sexo feminino. Trata-se da causa mais comum de hipercalcemia em pacientes ambulatoriais, correspondendo a cerca de 75% dos casos, em geral diagnosticado após achado incidental de hipercalcemia durante exames de rotina em pacientes assintomáticos.

FISIOPATOLOGIA E ETIOLOGIA

Geralmente, as glândulas paratireoides são quatro glândulas localizadas posteriormente à tireoide e que produzem o paratormônio (PTH), cuja função é manter a calcemia dentro de um intervalo tênue de normalidade. Em condições fisiológicas, diante de situações que promovem aumento da calcemia, o cálcio se liga aos receptores sensores de cálcio (CaSR), com consequente inibição da síntese e da liberação do PTH, em um processo chamado *feedback* negativo do cálcio. Com a redução dos níveis de PTH circulantes, e em virtude da redução da reabsorção óssea e da absorção intestinal do cálcio, a calcemia é, então, controlada. Um processo inverso ocorre em condições de hipocalcemia, quando há, por sua vez, o estímulo à produção e à liberação do hormônio (*feedback* positivo; Figura 25.1).

O HPP surge, portanto, quando o mecanismo normal de *feedback* de regulação do cálcio falha em inibir a secreção excessiva do PTH pela glândula, mediante alterações no *set point* de cálcio e a proliferação anormal de células clonais da glândula paratireoide (adenoma paratireoide, único ou múltiplo) ou pela hiperproliferação tecidual da glândula (hiperplasia paratireoide). O adenoma único representa 80 a 85% das causas de HPP, enquanto a hiperplasia glandular 15%, os adenomas múltiplos 2 a 4% e o carcinoma de paratireoide apenas 0,5%. Sua etiologia pode ser esporádica (95%) ou familiar (5%), associada principalmente à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) e à neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (NEM-2A), ambas com herança autossômica dominante.

QUADRO CLÍNICO

A doença tem curso insidioso e a maioria dos pacientes é assintomática. A seguir, estão referidos os sintomas encontrados.

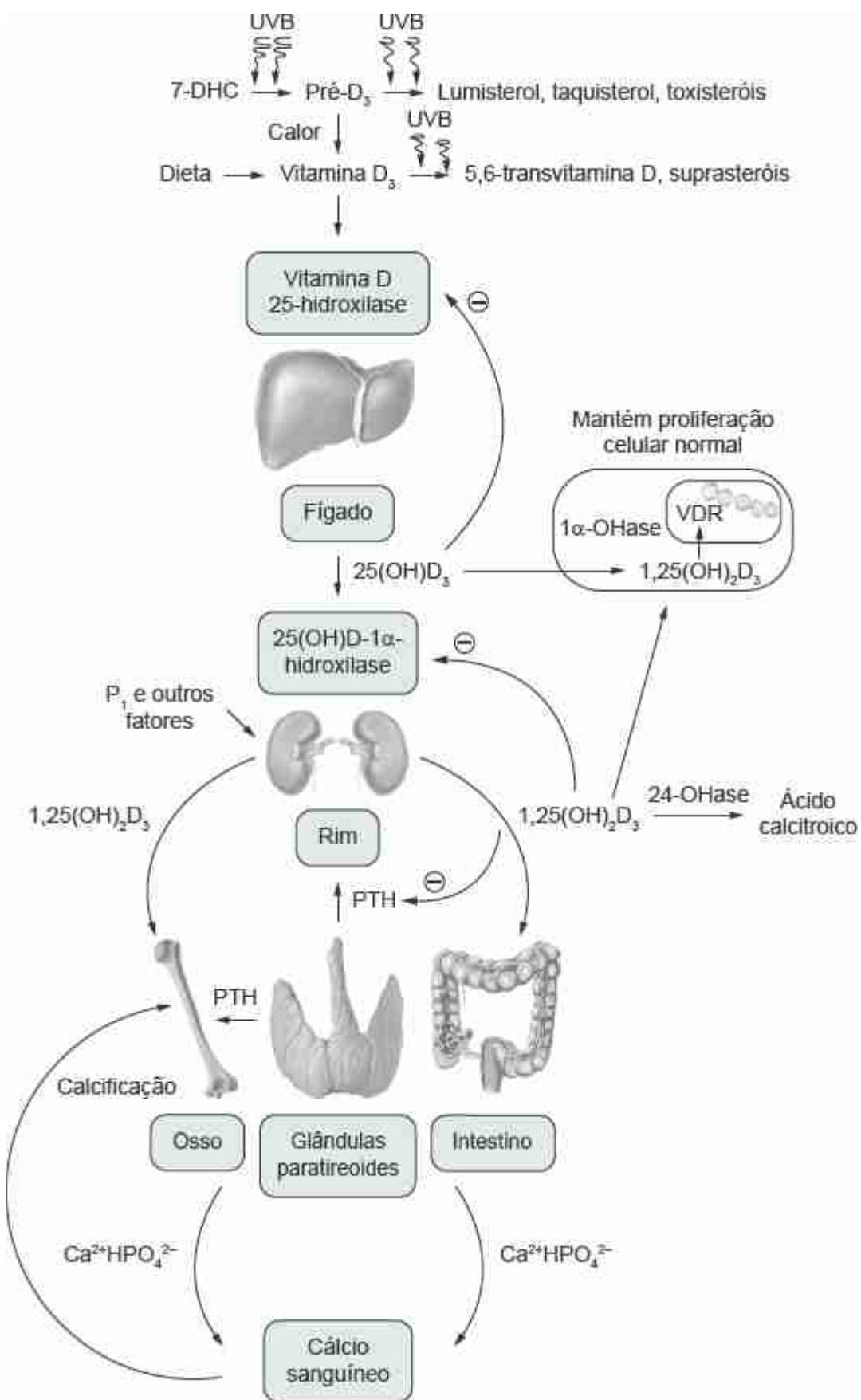


Figura 25.1 Metabolismo de vitamina D e cálcio. Adaptada de Wacker et al., 2013.¹

Manifestações renais

A manifestação clínica mais frequente é a nefrolitíase, que ocorre em até 20% dos pacientes com HPP, compondo 5% da totalidade de casos de nefrolitíase. Outras manifestações renais incluem a nefrocalcose, decorrente da deposição de cristais de cálcio nos túbulos renais, acidose tubular renal (tipo I, com dano tubular distal e consequente incapacidade de secreção de H^+) e incapacidade de concentração urinária (diabetes insípido nefrogênico, secundário à hipercalcemia), com poliúria, polidipsia e possível evolução até mesmo para insuficiência renal crônica.

Manifestações ósseas

As alterações mais encontradas na HPP são osteoporose (acomete principalmente o osso cortical, sendo o terço distal do rádio o local mais atingido, seguido do fêmur proximal e da coluna lombar), tumor marrom (ou osteoclastoma – região focal do osso que sofreu importante reabsorção, formando uma área desmineralizada com formação de tecido fibroso hipervascularizado e frágil, com grande risco de fraturas), osteite fibrosa cística (de mesma fisiopatologia do tumor marrom, mas que ocorre no esqueleto como um todo) e osteomalacia (decorrente da hipovitaminose D ou da hipofosfatemia encontrada nesses pacientes).

Manifestações gastrintestinais

As queixas digestivas mais comuns são anorexia e obstipação intestinal, podendo raramente surgir úlcera péptica e pancreatite.

Manifestações neurológicas e psiquiátricas

As mais comuns manifestações neuropsiquiátricas compreendem depressão, alteração de personalidade ou alteração de memória.

CRISE AGUDA DE HIPERCALCEMIA

Ocasionalmente, a calcemia pode alcançar níveis tóxicos, constituindo uma emergência clínica e promovendo sintomas como astenia, perda de força muscular difusa, poliúria, desidratação, náuseas, vômitos, dor abdominal, constipação intestinal e depressão do sensório.

DIAGNÓSTICO

Testes laboratoriais

Na avaliação de um paciente com hipercalcemia, o PTH sérico é o exame que diferencia as causas mediadas por PTH das não mediadas por PTH, estando elevado nas primeiras e baixo ou normal nas segundas.

O diagnóstico de HPP é eminentemente clínico/laboratorial, com achado de hipercalcemia sérica associada a PTH inapropriadamente normal ou alto e fração de excreção urinária de cálcio acima de 1%. Deve-se lembrar que o cálcio sérico sempre precisa ser corrigido em situações de hipoalbuminemia:

$$CaS(c) = CaS + [0,8 \times (4 - \text{albumina})]$$

Em que:

- CaS(c): cálcio sérico total corrigido
- CaS: cálcio sérico total.

Além disso, no HPP pode-se encontrar:

- Fósforo sérico reduzido ou no limite inferior da normalidade
- 25-OH-vitamina-D baixa (PTH causa aumento da excreção biliar de 25-OH-vitamina D, reduz sua síntese cutânea, aumenta sua metabolização por ativação da 24-hidroxilase, enzima que degrada a vitamina D, e aumenta a conversão de 25-OH-vitamina-D e 1,25-OH-vitamina-D)
- 1,25-OH-vitamina-D normal ou elevada
- Fosfatase alcalina aumentada por alto turnover ósseo
- Fosfatúria normal ou discretamente aumentada (estímulo fosfatúrico do PTH)
- Calciúria no limite superior a normalidade com fração de excreção de cálcio acima de 1% [a fração de excreção de cálcio é importante na diferenciação de HPP e hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), diagnóstico sugerido caso calciúria < 100 mg/24 h e história familiar positiva]. Fórmula da fração de excreção de cálcio:

$$(cálcio urinário \times \text{creatinina sérica}) \div (cálcio sérico \times \text{creatinina urinária})$$

Após confirmado o diagnóstico laboratorial de HPP, deve-se investigar a localização da paratireoide e possíveis complicações em órgãos-alvo (principalmente rins e osso) por meio de exames de imagem.

Exames radiológicos localizatórios

Somente os pacientes com indicação cirúrgica para tratamento do HPP devem realizar esses exames, e não com um intuito diagnóstico, mas sim para auxiliar o cirurgião na localização da paratireoide afetada. A identificação da paratireoide anormal antes da operação possibilita a cirurgia por exploração cervical unilateral, com menores tempo cirúrgico, taxas de complicações, tempo de recuperação e custos. A ausência de localização pré-operatória da glândula afetada leva à necessidade de exploração cervical e à avaliação das quatro paratireoides.

Ultrasound cervical. Pode identificar nódulos tireoidianos ou nódulo que sugira tecido paratireoidal aumentado (em geral caracterizado por nódulo hipoecogênico em topografia de paratireoide). No entanto, só haverá certeza de que tal nódulo é a glândula paratireoide quando da realização da punção aspirativa com agulha fina com dosagem de PTH do lavado (que deverá ser maior que o valor do PTH sérico). Tal punção nem sempre se mostra necessária, mas se deve excluir doença tireoidiana, pois, do contrário, caso haja doença tireoidiana com indicação cirúrgica, tal cirurgia pode ser realizada no mesmo tempo cirúrgico da paratireoidectomia.

Cintilografia com tecnécio marcado com sestamibi. O sestamibi pode ser captado tanto pela tireoide quanto pela paratireoide, embora a primeira clareie o tecnécio em menos de 2 h, enquanto a segunda retenha esse marcador por mais tempo. Portanto, avalia-se a imagem em 15 min (toda a tireoide capta) e em 2 h (apenas as paratireoides mantêm captação). Se em 2 h houver dúvida, pode-se realizar imagem com 5 h ou injetar perteconato (captado pela tireoide, e não pela paratireoide).

A associação dos dois métodos identifica a localização correta em 95% dos casos de adenoma. A tomografia computadorizada com ou sem SPECT e a ressonância magnética (RM) podem ser úteis em casos nos quais outros exames de imagem não foram conclusivos.

Exames radiológicos para rastreio de danos em órgãos-alvo

Radiografia óssea

A evidência dos danos ao osso na radiografia costuma ser tardia no HPP. A lesão típica consiste na reabsorção do osso subperiosteal, sobretudo no esqueleto apendicular, como falanges e antebraço (Figuras 25.2 e 25.3). Ainda, existem as lesões líticas, “tumores marrons” localizados em ossos longos e na pelve; no crânio, a reabsorção de osso trabecular pode levar a um aspecto de “sal e pimenta” (Figura 25.4).

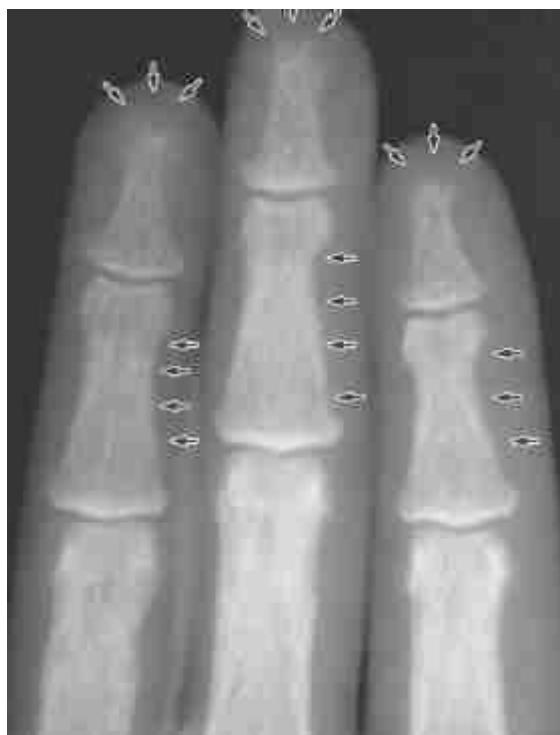


Figura 25.2 Radiografia das falanges médias em paciente com hiperparatireoidismo primário. A imagem demonstra reabsorção subperiosteal que resultou em reabsorção grave do tufão (setas). Observa-se também a reabsorção subperiosteal e intracortical das falanges médias (setas pretas).

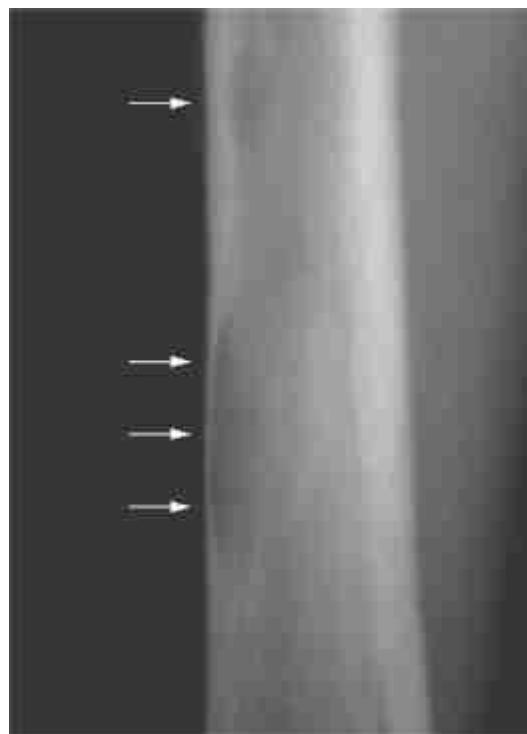


Figura 25.3 Radiografia do fêmur no hiperparatireoidismo primário. A imagem mostra defeitos recortados ao longo da margem interna do córtex femoral (setas), que denotam reabsorção endosteal.



Figura 25.4 Radiografia do úmero em paciente com hiperparatireoidismo primário, mostrando um tumor marrom. Observam-se a expansão óssea e a lucidez do úmero proximal.

Densitometria óssea

Além da avaliação padrão da coluna lombar e do fêmur, incluir sempre a análise do terço proximal do rádio distal (rádio 33%). Ainda, espera-se perda de densidade mineral óssea, principalmente nos ossos corticais. Em geral, essas alterações são reversíveis com o tratamento cirúrgico e a cura do HPP.

Cintilografia óssea

O mapeamento ósseo com tecnécio-99m, nos casos assintomáticos, não apresenta nenhuma anormalidade cintilográfica e representa o exame mais sensível nos pacientes com doença óssea, indicando aumento de captação, decorrente da alta formação óssea, no crânio e nas lesões ósseas do tumor marrom.

Ultrassonografia de rins e vias urinárias

Promove o rastreio de nefrolitíase e nefrocalcinoze.

TRATAMENTO

Tratamento cirúrgico

Todos os pacientes com HPP são candidatos potenciais à cirurgia de paratireoidectomia, a única terapia curativa da doença e que, em quase 100% dos casos, reverte os efeitos causados pelo hiperparatireoidismo, diminuindo o risco de cálculos renais e melhorando a densidade mineral óssea e a qualidade de vida. A Tabela 25.1 apresenta as indicações formais para cirurgia.

Além disso, o tratamento cirúrgico deve ser considerado em pacientes assintomáticos que não desejam ou não conseguem realizar seguimento clínico e naqueles com sinais/sintomas de hipercalcemia.

A cirurgia deve ser realizada de maneira minimamente invasiva (quando há a devida localização do adenoma no pré-operatório) ou com exploração cervical das quatro glândulas (quando não há localização do adenoma no pré-operatório). Durante o intraoperatório, coletar o PTH sérico antes e após 5, 10 e 15 min da retirada da glândula aparentemente afetada. A queda do PTH em 50% do valor inicial representa um teste confirmatório de que se retirou a glândula correta. As principais complicações cirúrgicas são:

- Hipocalcemia: pode resultar de hipoparatireoidismo transitório (supressão das paratireoides normais, que ficam inibidas logo após a cirurgia e recuperam sua função em geral em até 6 meses de pós-operatório), hipoparatireoidismo permanente (raro, principalmente com técnicas cirúrgicas minimamente invasivas; em geral, considera-se hipoparatireoidismo permanente quando a hipocalcemia associada a PTH baixo permanece além de 6 meses de pós-operatório) ou fome óssea (decorre da ávida captação de cálcio e fosfato pelo osso após a retirada do estímulo exagerado do PTH, provocando hipofosfatemia e hipocalcemia; pode ser minimizada ou prevenida com o uso de vitamina D e cálcio)

Tabela 25.1 Critérios de indicação cirúrgica em HPP assintomático.

Aspectos	Critérios
Cálcio sérico	> 1 mg/dl do limite superior da normalidade
Esqueleto	Densidade mineral óssea: escore T ≤ 2,5 em coluna lombar, quadril ou rádio Fraturas vertebrais em exames de imagem (radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética) Doença óssea do HPP (tumor marrom, osteíte fibrosa cística)
Rins	Nefrolitíase ou nefrocalcinoze em exames de imagem (radiografia, tomografia computadorizada, ultrassonografia) <i>Clearance</i> de creatinina < 60 ml/min Cálcio urinário 24 h > 400 mg/dl associado a outros fatores de risco para nefrolitíase
Idade	< 50 anos

Adaptada de Bilezikian et al., 2014.²

- Lesão do nervo laríngeo recorrente
- Hematoma.

Tratamento clínico

Em pacientes assintomáticos, pode-se optar por seguimento clínico com monitoramento dos exames complementares para avaliar a evolução da doença e reconsiderar o tratamento cirúrgico se houver piora. Tem-se como justificativa o fato de que na maioria dos pacientes assintomáticos (60%) a doença não progride em 10 anos. Em indivíduos com várias comorbidades, alto risco cirúrgico ou que recusam a cirurgia, também se segue essa linha.

A recomendação de acompanhamento refere-se a dosagem de cálcio sérico e mensuração da função renal no mínimo anualmente, além de densitometria óssea a cada 1 ou 2 anos.

Hipercalcemia

Deve-se manter o paciente bem hidratado. Se necessário, utilizar furosemida (com paciente euvolêmico) e cinacalcete, o qual se liga ao CaSR deixando-o mais sensível ao cálcio sérico, reduzindo a calcemia, os marcadores de turnover ósseo e aumentando a calciúria. Efeitos colaterais envolvem cefaleia e náuseas.

Osteoporose

Deve-se preferir a terapêutica com bisfosfonatos, que melhoram densidade mineral óssea, orientando a manutenção de uma dieta normocalcêmica (800 a 1.000 mg/dia), além de evitar imobilização/sedentarismo, e recomendando exposição solar (se possível), com a devida reposição de vitamina D com colecalciferol, conforme necessário (evitar dose de ataque, manter vitamina D normal e atentar-se à calcemia, caso seja iniciada reposição VO).

Nefrolitíase

Pode-se utilizar diurético tiazídico, porém com cautela (reduz a calciúria, mas eventualmente aumenta a calcemia).

HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO

Aumento da produção de PTH pela glândula paratireoide em resposta a um contexto crônico de tendência à hipocalcemia, é causado por doença renal crônica (DRC) avançada, má absorção intestinal (cirurgia bariátrica, doença celíaca, doença pancreática), deficiência de vitamina D e de cálcio. Há uma resposta de toda a glândula da paratireoide que resulta em hiperplasia.

O diagnóstico é laboratorial: PTH elevado; cálcio normal ou reduzido; fósforo elevado; fosfatase alcalina aumentada; e clearance de creatinina geralmente < 60 mL/min.

Realiza-se tratamento com reposição de cálcio em hipocalcemia, quelantes do fósforo e reposição de calcitriol (que inibe a secreção de PTH), visando à redução do PTH. Caso refratário, indica-se a cirurgia de paratireoidectomia.

HIPERPARATIREOIDISMO TERCIÁRIO

O hiperparatireoidismo terciário (HPT) pode ocorrer após hiperparatireoidismo secundário muito prolongado, contexto no qual a estimulação contínua e persistente da glândula promove hiperplasia glandular e produção autônoma de PTH, independentemente dos mecanismos de autorregulação do cálcio. Mais comum em pacientes com DRC que se submeteram a transplante renal, é marcada por hipercalcemia e aumento de PTH. O tratamento consiste em paratireoidectomia em pacientes sintomáticos ou assintomáticos que persistam com o quadro por mais de 1 ano após o transplante renal.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS NO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

Entram no diagnóstico diferencial do HPP, e, portanto, das hipercalcemias PTH-dependentes, o HPT da DRC, o uso de lítio, de diuréticos tiazídicos e a HHF (Figura 25.5).

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

A HHF é uma condição autossômica dominante benigna causada por mutações inativadoras dos CaSR das glândulas paratireoides e dos rins, prejudicando, portanto, a regulação da calcemia. Como consequência, a paratireoide hipersecreta PTH independentemente dos níveis de cálcio e os rins reabsorvem mais cálcio, provocando hipercalcemia e hipocalciúria. Adultos jovens com HHF apresentam uma hipercalcemia assintomática e leve, com níveis de PTH dentro da normalidade ou ligeiramente elevados. Na suspeita de HHF, sempre pesquisar história familiar.

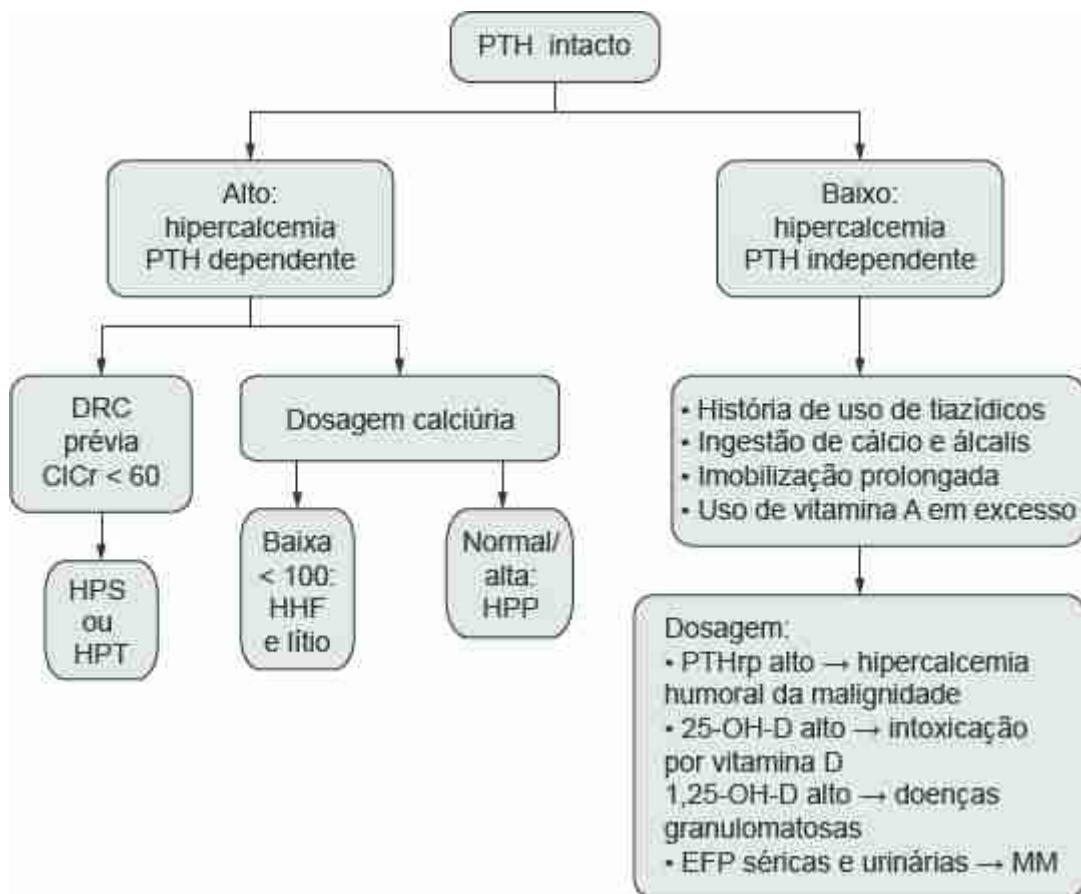


Figura 25.5 Diagnósticos diferenciais de hipercalcemia. HPS: hiperparatireoidismo secundário; HPT: hiperparatireoidismo terciário; HHF: hipercalcemia hipocalciúria familiar; HPP: hiperparatireoidismo primário; EFP: eletroforese de proteínas séricas; MM: mieloma múltiplo. Adaptada de Fuleihan et al., 2018.³

Hipercalcemia do lítio

O lítio age nas paratireoides alterando o *set point* da calcemia, além de aumentar a reabsorção renal de cálcio, causando hiperparatireoidismo, que regredie após a sua suspensão.

Hipercalcemia em decorrência do uso de diuréticos tiazídicos

O uso de tiazídicos leva a um aumento discreto da calcemia pela maior reabsorção renal de cálcio, mas não altera o PTH. Há normalização laboratorial após a sua suspensão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* [Internet]. 2013;5(1):111-48.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3561-9.
- Fuleihan GE, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: diagnosis, differential diagnosis, and evaluation. *UpToDate*, 2018.

BIBLIOGRAFIA

- Bonnie Freitas MD. Imaging in primary hyperparathyroidism. *Medscape*, Updated 2017. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/390728-overview>.
- Corrêa PHS. Doenças do metabolismo mineral. In: Lopes AL. Tratado de clínica médica. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca; 2012. p. 3454-63.
- Corrêa PHS. Hiperparatireoidismo primário. In: Clínica médica. Barueri: Manole; 2009. p. 474-80.
- Fuleihan GE, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: Clinical manifestations. *UpToDate*, 2018.
- Fuleihan GE, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: management. *UpToDate*, 2018.
- Shane E. Diagnostic approach of hypercalcemia. *UpToDate*, 2018.
- Shane E. Treatment of hypercalcemia. *UpToDate*, 2017.

Cybelle Adourian Louback • Priscila Dias Cardoso Ribeiro •
Priscila R. L Oyama

DEFINIÇÃO E FISIOLOGIA

O hipoparatireoidismo é uma doença endócrina rara, caracterizada por hipocalcemia, hiperfosfatemia e hormônio paratireoide (PTH) ausente ou reduzido. Os baixos níveis de PTH circulantes, que, em adultos, surgem principalmente após cirurgias da tireoide, representam a causa mais comum de hipocalcemia, tornando-se um assunto que merece, portanto, atenção na assistência ambulatorial.

As glândulas paratireoides são as responsáveis pela adequada regulação da homeostase do cálcio. Fisiologicamente, em vigência de hipocalcemia, a falta de ativação do receptor sensor de cálcio (CaSR) presente nessas glândulas leva a um aumento da síntese de PTH pelas células principais da paratireoide. A liberação do PTH induz a aumento da reabsorção óssea (principalmente de osso cortical), da excreção renal de fósforo e da reabsorção renal de cálcio e da conversão de 25-OH-vitamina-D em 1,25-OH-vitamina-D nos rins pela ativação da enzima 1-alfa-hidroxilase renal (resultando, por sua vez, no aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo e da reabsorção renal de cálcio). O produto final de tais processos refere-se à normalização da calcemia sérica.

A ausência dessa resposta fisiológica do PTH leva ao quadro que caracteriza o hipoparatireoidismo.

ETIOLOGIA

As causas do hipoparatireoidismo podem ser divididas em congênitas e adquiridas, caracterizadas por deficiências de síntese e secreção de PTH, destruição de tecido paratireoidiano ou resistência periférica à ação do PTH:

■ Causas adquiridas:

- Pós-cirúrgico
- Autoimune
 - ◆ Síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (SPA 1) e tipo 2 (SPA 2)
 - ◆ Anticorpos anti-CaSR
- Hipo ou hipermagnesemia
- Infiltração da glândula paratireoide – doenças granulomatosas, hemocromatose, metástases
- Radioterapia cervical, tratamento com radioiodotерапия
- Infecção do HIV

■ Causas congênitas/hereditárias:

- Anormalidades no desenvolvimento da paratireoide
- Anormalidades na síntese do PTH
- Anormalidades na secreção do PTH
- Síndromes de DiGeorge, Sanjad-Sakati, Kenny-Caffey, Kearns-Sayre
- Mutação ativadora dos CaSR

■ Resistência à ação do PTH:

- Pseudo-hipoparatireoidismo

■ Outras:

- Idiopática.

Pós-cirúrgico

A causa adquirida mais comum (80%) do hipoparatireoidismo é pós-cirúrgica, como em cirurgias da região cervical por remoção inadvertida das paratireoides, danificação do tecido paratireoidiano ou lesão vascular local com isquemia das glândulas. O hipoparatireoidismo pós-cirúrgico pode ser transitório (duração abaixo de 6 meses) – a maioria dos casos – ou permanente (duração acima de 6 meses) – que corresponde a 0,5 a 7%

dos casos. Tal complicação é mais comum em cirurgias mais extensas, como para bócio mergulhante, doença de Graves e câncer de tireoide.

O hipoparatiroidismo pós-cirúrgico se manifesta com hipocalcemia e deve ser diferenciado da síndrome da fome óssea pela análise do fósforo sérico: no primeiro, há hipocalcemia associada a hiperfosfatemia e PTH baixo ou inapropriadamente normal, e, na segunda, ocorre hipocalcemia associada a hipofosfatemia (em geral em pós-operatório de paciente com hiperparatiroidismo com doença óssea grave, em que o osso apresenta grande avidez por cálcio e fósforo para a remineralização após a retirada do estímulo excessivo do PTH).

Autoimune

Entre as causas adquiridas, trata-se da segunda mais comum, com diagnóstico em geral presuntivo, visto que não há disponibilidade de dosagem de autoanticorpos específicos para o hipoparatiroidismo autoimune, embora seja mais comum em pacientes com outras doenças autoimunes associadas. Pode surgir por autoanticorpos ativadores do CaSR (em geral, quadros transitórios, com recidivas e remissões conforme a atividade da doença) ou autoanticorpos que destroem as glândulas, promovendo hipoparatiroidismo permanente. Pode ser encontrado isoladamente ou associado à SPA 1 (mais comum) ou SPA 2. A SPA 1 se caracteriza por candidíase mucocutânea crônica, hipoparatiroidismo e doença de Addison, com as primeiras manifestações na infância e causada, na maioria dos casos, por mutação do gene AIRE.

Alterações do magnésio

Alterações nos níveis séricos do magnésio podem causar mudanças transitórias na secreção e na ação do PTH. A hipomagnesemia leva à desregulação do PTH e a um defeito na sua ligação com o receptor. Já na hipermagnesemia, ocorre ativação inapropriada do CaSR, o que causa redução da produção de PTH por falha na ativação das células principais.

Resistência ao PTH (pseudo-hipoparatiroidismo)

Trata-se de um conjunto de doenças caracterizadas por resistência a hormônios que agem via receptores acoplados à proteína G, como o PTH. Pode-se dividir em tipos 1 e 2, mas ambos se caracterizam por hipocalcemia, hiperfosfatemia e PTH elevado. Devem sempre ser excluídos hiperparatiroidismo secundário à hipovitaminose D, doença renal crônica e hipomagnesemia, capazes de simular a mesma bioquímica.

QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas dependem da gravidade da hipocalcemia e do seu tempo de instalação, sendo mais intensas e letais em hipocalcemias agudas e mais discretas em hipocalcemias crônicas, detectadas por um exame físico mais detalhado e exames complementares.

- Manifestações agudas: o quadro pode contar com manifestações leves, como parestesias perioral e em extremidades, fraqueza muscular de intensidades variadas, cãibras, sinais de Chvostek e de Troussseau positivos (Figuras 26.1 e 26.2), porém pode envolver manifestações mais graves, como laringospasmo ou broncospasmo, convulsões, tetania, rebaixamento do nível de consciência e arritmias (secundárias ao aumento do intervalo QTc)
- Manifestações crônicas: com a exposição crônica a baixos níveis de cálcio, há uma adaptação do organismo e a clínica se torna mais insidiosa e menos exuberante. Sintomas semelhantes aos anteriormente relatados surgem apenas em períodos de aumento da demanda do cálcio, como durante a gestação, a lactação, o ciclo menstrual, em situações de alcalose ou sob uso de medicações que reduzem ainda mais a calcemia. No entanto, como no hipoparatiroidismo, quando há hipocalcemia e aumento do produto cálcio × fósforo (principalmente se acima de 55 mg/dL), podem surgir algumas manifestações clínicas crônicas
- Manifestações oftalmológicas: catarata subcapsular em 50% dos pacientes não tratados, cuja fisiopatologia é desconhecida
- Manifestações neurológicas: calcificações em núcleos da base podem ser observadas no hipoparatiroidismo de longa data, podendo ser assintomáticas ou desenvolver distúrbios convulsivos e extrapiramidais, como parkinsonismo, distonia, hemibalismos, coreoatetose, além de demência
- Manifestações psíquicas: incluem ansiedade, depressão, astenia e labilidade emocional
- Manifestações renais: nefrocalcinose, nefrolitíase, hipercaleciúria
- Manifestações cardiovasculares: calcificações vasculares com consequente aumento do risco cardiovascular
- Manifestações musculoesqueléticas: em geral, o osso do paciente com hipoparatiroidismo tem baixos turnover e remodelação óssea pela falta do PTH. Pode haver aumento da densidade mineral óssea, mas ainda não se sabe se a qualidade óssea é preservada e se o risco de fraturas diminui.



Figura 26.1 Sinal de Chvostek: percussão do nervo facial, em região zigomática, provoca contração dos músculos periorais (sensibilidade de 70% e especificidade de 90%). Pedir ao paciente para relaxar os nervos faciais. Depois, ficar em pé na frente dele e tocar no nervo facial anterior ao lobo auricular ou abaixo do arco zigomático e no canto da boca. A resposta positiva varia de contração do lábio no canto da boca ao espasmo de todos os músculos faciais, dependendo da gravidade da hipocalcemia



Figura 26.2 Sinal de Trousseau: insuflação do manguito por 3 min, 20 mmHg acima da PAS provoca espasmo carpopedal; "mão de parteiro" (sensibilidade de 94% e especificidade de 99%).

DIAGNÓSTICO

Testes laboratoriais

No hipoparatireoidismo, em geral encontram-se níveis de PTH reduzidos ou inapropriadamente normais em vigência da hipocalcemia. Outros achados comuns são: hiperfosfatemia, decorrente do aumento da reabsorção de fósforo nos túbulos renais; hipercaliúria ou normocalciúria (conforme a taxa de filtração glomerular de cálcio); redução da adenosina monofosfato cíclico (cAMP) urinária, que aumenta muito com infusão de PTH; marcadores de turnover ósseo reduzidos; aumento do fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF-23); níveis de calcidiol (25-OH-vitamina-D) normais e de calcitriol (1,25-OH-vitamina-D) reduzidos, pela menor conversão renal do primeiro no segundo. O calcidiol pode estar reduzido em pessoas com deficiência na ingestão VO ou que se expõem pouco ao sol.

Tomografia de crânio

Em pacientes com hipoparatireoidismo de longa data, de origem genética ou com sintomas neurológicos, convém-se solicitar esse exame de imagem para avaliar calcificação de núcleos da base.

Avaliação oftalmológica

Recomenda-se o rastreamento de catarata subcapsular.

Ultrassonografia de rins e vias urinárias

É necessária a avaliação de complicações renais.

TRATAMENTO

Reposição de cálcio

Os pacientes com hipocalcemia grave e aguda (cálcio sérico total < 7,5 mg/dl), sintomáticos ou não (mas principalmente naqueles com sintomas graves), requerem administração intravenosa (IV) imediata de cálcio. Utiliza-se 1 ampola (amp) de gliconato de cálcio a 10% (90 mg/10 ml) + 50 a 100 ml de soro glicosado 5% (SG5%), infundido em dose de ataque, de 10 a 20 min.

Depois, pode ser necessário ligar a bomba de infusão contínua de cálcio: 10 amp de gliconato de cálcio 10% + 900 ml de soro fisiológico em bomba de infusão contínua: iniciar com 50 ml/h e titular dose conforme calcemia sérica, que deve ser realizada a cada 6 h.

Após a melhora dos sintomas, com a possibilidade de ingestão VO, deve-se suspender a bomba de cálcio e iniciar ingestão de cálcio (1 a 9 g cálcio elementar ao dia) e calcitriol (pode-se iniciar com 0,25 µg, 2 vezes/dia).

A respeito do cálcio, deve-se lembrar que cada 1 g de carbonato de cálcio dispõe de 400 mg de cálcio elementar e precisa ser ingerido junto às refeições, para melhor absorção. Usa-se calcitriol em razão da inabilidade de conversão renal de vitamina D, pela insuficiência do PTH.

Controle da hiperfosfatemia

Orienta-se alimentação pobre em fosfatos (reduzir leite e derivados) e, se não houver controle, iniciar terapia com quelantes de fósforo pelo risco de calcificações patológicas (sevelamer 800 mg, 3 vezes/dia ou hidróxido de alumínio).

Monitoramento

Realizar monitoramento periódico de níveis séricos de cálcio, fósforo, 25-OH-vitamina-D, cálcio urinário e creatinina, com o objetivo de deixar o cálcio no limite inferior de normalidade e o fósforo no limite superior de normalidade, com produto cálcio × fósforo abaixo de 55 mg/dl.

A 25-OH-vitamina-D deve estar normal (acima de 30 ng/ml). Ainda que os pacientes com hipoparatireoidismo sejam hipocalcêmicos, o cálcio urinário tende a estar elevado pela menor reabsorção renal. Assim, com a reposição, a calciúria pode aumentar e predispor à nefrolitíase. Nesse caso, introduz-se diurético tiazídico (hidroclorotiazida 25 a 100 mg/dia) para redução da calciúria a valores abaixo de 200 mg/24 h.

Novas perspectivas terapêuticas

O uso do PTH sintético como reposição em hipotireoidismo mostra-se eficaz em elevar a calcemia e reduzir a calciúria. Entretanto, ainda há dúvidas a respeito da sua segurança e de seus efeitos adversos, além do problema do custo elevado.

BIBLIOGRAFIA

- Corrêa PHS. Doenças do metabolismo mineral. In: Lopes AL. Tratado de clínica médica. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca; 2012. p. 3459-63.
- Corrêa PHS. Hipoparatireoidismo. In: Clínica médica. Barueri: Manole; 2009. p. 481-8.
- Goltzman D. Hypoparathyroidism. UpToDate, 2017.
- Goltzman D. Treatment of hypocalcemia. UpToDate, 2017.
- Maeda SS, Moreira CA, Borba VZC, Bandeira F, Farias MLF de, Borges JLC et al. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018;62(1).

Ricardo José Kriguer Júnior • Priscila Henriques da Silva •
Juliana Yoshitani

INTRODUÇÃO

Os chamados incidentalomas da adrenal (IA) são lesões com 1 cm ou mais de diâmetro, geralmente descobertas por estudo de tomografia computadorizada (TC) de abdome realizada por outras indicações que não a avaliação de uma doença das adrenais. Podem, entretanto, ser detectados em outras modalidades de diagnóstico por imagem, como a ressonância magnética (RM), a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e até mesmo a ultrassonografia (USG). Vale ressaltar que, nessa definição, não estão incluídos os casos em que o paciente apresente uma síndrome adrenal sintomática, mesmo com sintomas brandos e, por vezes, não detectados em uma primeira avaliação clínica.

EPIDEMIOLOGIA

Com o avanço da tecnologia e a maior disponibilidade dos exames de imagem, a identificação dos IA tornou-se frequente, estimando-se uma prevalência de 4 a 6% na população submetida a tais exames. São mais comumente encontrados em mulheres, pacientes obesos, diabéticos, hipertensos e, principalmente, idosos, tornando necessário, em um contexto de envelhecimento populacional, o conhecimento do manejo dessas lesões por parte até mesmo do médico generalista.

Embora mais de 80% dos IA correspondam a lesões de origem benigna e não funcionante, é imprescindível sua investigação no sentido de afastar malignidade e lesões secretoras, condições que exigem terapia. Diretrizes atuais da American Association of Clinical Endocrinologists e da American Association of Endocrine Surgeons recomendam avaliação bioquímica inicial para todos os IA a fim de excluir a possibilidade de feocromocitoma, síndrome de Cushing subclínica e hiperaldosteronismo.

ABORDAGEM CLÍNICA

A abordagem de um paciente diagnosticado com IA deve iniciar com uma revisão clínica direcionada para a pesquisa de sinais e sintomas sugestivos de hiperfuncionalidade adrenal ou de uma possível neoplasia maligna.

Os adenomas não funcionantes, que representam o principal diagnóstico – estimando-se uma prevalência de 43 a 75% dos casos –, são assintomáticos e não determinam alterações laboratoriais. O diâmetro < 4 cm somado ao aspecto homogêneo e a densidade < 10 UH (unidades Hounsfield) na fase sem contraste, uma vez ricos em conteúdo lipídico, já constituem critérios suficientes para seu diagnóstico definitivo pelo estudo tomográfico. Caso não se preencha algum desses critérios, é necessária a complementação com fases após a injeção do meio de contraste iodado e a realização de um protocolo específico. Nesse caso, a lesão deve sofrer umclareamento ≥ 60% nas fases tardias (após cerca de 15 min da injeção).

Entretanto, os adenomas de adrenal podem constituir secretores hormonais, sendo o cortisol o hormônio mais comumente relacionado e correspondendo a cerca de 10% dos IA. A síndrome de Cushing subclínica, a forma mais comum, consiste na secreção endógena de cortisol sem sinais e sintomas clássicos do hipercortisolismo. Como a medida da excreção de cortisol na urina de 24 h pode não apresentar alterações, sugere-se iniciar a investigação laboratorial com o teste de supressão de cortisol dexametasona.

Os feocromocitomas correspondem a cerca de 5% dos IA, sendo o primeiro exame laboratorial a solicitar na sua suspeita clínica a dosagem de metanefrinas e catecolaminas na urina de 24 h. Caso essa dosagem urinária se mostre normal, mas a suspeita persista pelos achados de imagem, sugere-se prosseguir a investigação com a dosagem de metanefrinas plasmáticas fracionadas, um exame de alta sensibilidade diagnóstica.

Cerca de 1% dos IA corresponderão a adenomas produtores de aldosterona, determinando um cenário de hiperaldosteronismo primário, condição relacionada com um elevado risco cardiovascular. Sua investigação deve se iniciar pela relação da concentração de aldosterona e a atividade de renina plasmáticas, com confirmação posterior com teste de supressão da aldosterona.

Os IA encontrados nos pacientes já diagnosticados com um tumor primário maligno têm uma chance de 50% de corresponder a um acometimento metastático dessa lesão. Os tumores que mais comumente metastatizam para as adrenais incluem os carcinomas de pulmão, rins, cólon, mama, esôfago, pâncreas, fígado e estômago. O principal fator para o diagnóstico de lesão metastática na adrenal refere-se à ocorrência de uma neoplasia primária, uma vez que raramente é encontrada sem o conhecimento do tumor primário.

Outra condição compreende o carcinoma adrenocortical, uma neoplasia maligna primária rara, funcional ou não, que afeta mais comumente adultos na 5ª década de vida, atingindo igualmente homens e mulheres, porém se manifestando clinicamente com sintomas hormonais com maior frequência no sexo feminino.

Outras condições menos comuns, mas que devem ser lembradas como diagnósticos diferenciais na exclusão das doenças citadas, incluem a tuberculose e o linfoma da adrenal. A Figura 27.1 apresenta uma sugestão para condução dos casos de IA e as Tabelas 27.1 e 27.2, sinais e sintomas que apontam para essa enfermidade e seus respectivos exames.

ASPECTOS DE IMAGEM

A maior preocupação do clínico na vigência de um IA consiste na possibilidade de a lesão corresponder a uma condição maligna, cujos dois maiores preditores são o tamanho da lesão e seu aspecto de imagem, sempre analisados em conjunto com

dados clínicos e laboratoriais:

- Tamanho da lesão: o diâmetro superior a 4 cm é um critério de alta sensibilidade (90%) para a detecção de carcinoma adrenocortical, embora apresente baixa especificidade
- Características de imagem: um dos critérios usados para diferenciar um adenoma das demais lesões é a existência de conteúdo lipídico intralesional, determinando uma atenuação mais baixa no estudo tomográfico (< 10 UH) e a queda de sinal na sequência fora de fase na RM. O segundo aspecto refere-se ao rápidoclareamento do meio de contraste; sua redução em 60% após 15 min da administração tem 100% de sensibilidade e especificidade.

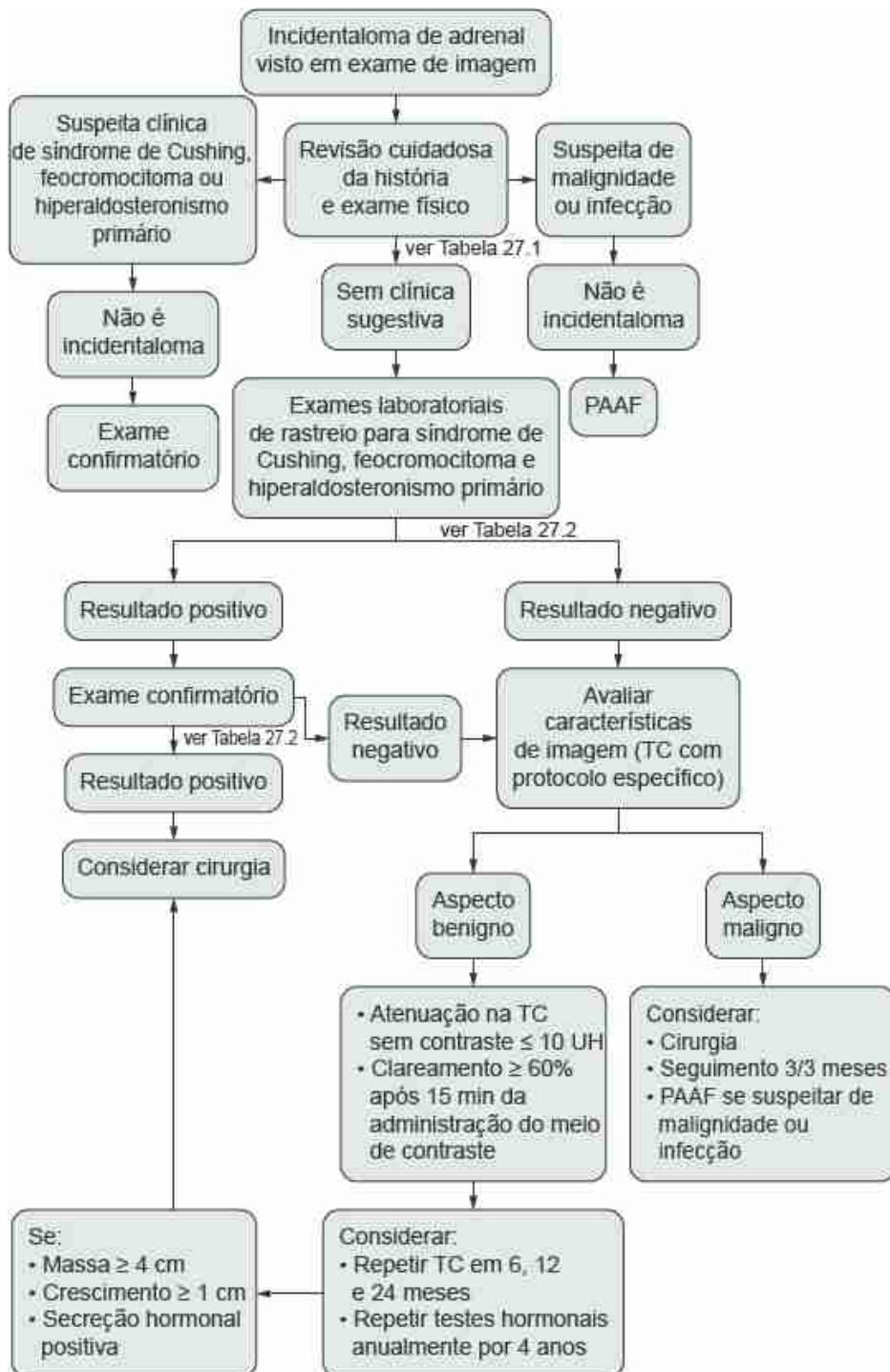


Figura 27.1 Algoritmo base para condução dos casos de IA.

Tabela 27.1 Sinais e sintomas das principais condições clínicas relacionadas com os IA.

Patologia	Sintomas	Sinais

Síndrome de Cushing	Paciente pode apresentar-se assintomático ou com manifestação subclínica. Os sintomas podem se caracterizar por obesidade central, fácies em lua cheia, plethora, aparecimento de gordura dorsocervical ou supraclavicular, afinamento da pele, hematomas por traumas de baixo impacto e maior tempo de cicatrização, estrias vinhosas, sarcopenia proximal, alterações psicocognitivas (p. ex., irritabilidade, labilidade emocional, depressão e sono não restaurador), infecções oportunistas, acne, hirsutismo e redução da fertilidade	Hipertensão, osteopenia, osteoporose, hiperglicemias de jejum, diabetes melito, hipopotassemia, dislipidemia e leucocitose à custa de linfocitose
Feocromocitoma	Paciente pode ser assintomático. Os sintomas podem ocorrer em crises e são extremamente variados, embora mais comumente se manifestem por cefaleia, tremores, palpitações, palidez e diaforese. As crises podem ser espontâneas ou desencadeadas por quadros ansiosos, uso de medicações (p. ex., metoclopramida ou anestésicos), manobras que aumentem a pressão intra-abdominal (como elevação da cabeceira, exercícios físicos, gravidez, trauma, defecação etc.)	Hipertensão (paroxística ou sustentada), hipotensão ortostática, palidez, retinopatia graus 1 a 4, tremores e febre
Hiperaldosteronismo primário	Se houver hipopotassemia, sintomas como noctúria, poliúria, palpitações e espasmos musculares podem surgir	Hipertensão (moderada a grave), podendo haver hipopotassemia e leve hipernatremia
Carcinoma adrenocortical	Efeito de massa (p. ex., dor abdominal) e/ou relacionado com hipersecreção adrenal de cortisol (síndrome de Cushing), andrógenos (hirsutismo, acne, oligo ou amenorreia e aumento da libido), estrógenos (ginecomastia) ou aldosterona (hipopotassemia com ocorrência de sintomas)	Hipertensão, osteopenia, osteoporose, hiperglicemias de jejum, diabetes melito, hipopotassemia, dislipidemia e leucocitose à custa de linfocitose
Metástases	Presença ou história de neoplasia em sítio extra-adrenal	Sinais específicos da neoplasia primária

Tabela 27.2 Exames de rastreamento e confirmatórios das principais condições clínicas relacionadas com os IA.

Diagnóstico possível	Exame de rastreamento	Causas de resultado falso-positivo	Exames confirmatórios
Síndrome de Cushing subclínica	Teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona, resultando em níveis séricos de cortisol > 5 µg/dl (equivalente a 138 nmol/l)	Medicamentos que aceleram o metabolismo hepático da dexametasona, como anticonvulsivantes	Considerar um dos seguintes: corticotrofina sérica, cortisol em amostra sérica ou urina de 24 h, medida do cortisol salivar à meia-noite, teste de supressão

	Pode-se optar pelo uso de 3 mg de dexametasona para reduzir a chance de falso-positivos		com dexametasona em alta dose (por 2 dias)
Feocromocitoma	Medida de metanefrinas fracionadas e catecolaminas na amostra da urina de 24 h Avaliação do aspecto de imagem	Qualquer situação (p. ex., doença que exija hospitalização) ou medicação (como antidepressivo tricíclico) que aumente a secreção endógena de catecolaminas	Considerar cintilografia com iodo-123-metiodobenzilguanidina, ressonância magnética ou ressecção cirúrgica
Hiperaldosteronismo primário	Medida da concentração de aldosterona plasmática coletada pela manhã e atividade da renina plasmática. Esses exames podem ser coletados enquanto o paciente recebe tratamento com medicações anti-hipertensivas, exceto espironolactona, esplerenona e amilorida. A razão da concentração plasmática de aldosterona/atividade de renina plasmática ≥ 20 e a concentração plasmática de aldosterona ≥ 15 ng/dl indicam resultado positivo	Variabilidade individual	<p>■ Para confirmar o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário: teste de supressão da aldosterona com infusão de solução salina ou teste de excreção urinária de aldosterona na urina de 24 h enquanto o paciente mantiver uma dieta rica em sódio</p> <p>■ Para confirmar que o nódulo adrenal (e não a hiperplasia adrenal bilateral) é a causa do excesso de aldosterona em pacientes com aldosteronismo primário documentado, deve-se considerar a amostragem venosa adrenal</p>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de a maioria dos IA corresponder a lesões de etiologia benigna, uma parcela considerável pode ser responsável por determinar síndromes subclínicas ou pouco sintomáticas com eventuais danos futuros para o paciente. Nesse sentido, esses achados merecem ser investigados com exames laboratoriais e de imagem, embora a maior parte não exija uma abordagem diagnóstica invasiva.

BIBLIOGRAFIA

- Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;26(4):405-19.
- Aron DC. The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2001;2(3):335-42.
- Lenert JT, Barnett CC Jr, Kudelka AP, Sellin RV, Gagel RF, Prieto VG et al. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. Surgery. 2001;130(6):1060-7.
- Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephhrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephhrines and catecholamines. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(2):553-8.

- Terzolo M, Bovio S, Pia A, Reimondo G, Angeli A. Management of adrenal incidentaloma. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;23(2):233-43.
- Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G et al. AME Position Statement on adrenal incidentaloma. European Journal of Endocrinology. 2011;164(6):851-70.
- Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas. Endocrinology And Metabolism Clinics of North America. 2009;29(1):159-85.
- Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. New England Journal Of Medicine. 2007;356(6):601-10.
- Zeiger MA, Thompson GT, Duh QY, Hamrahan AH, Angelos P, Elaraj D et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. Endocr Pract. 2009;15(Suppl 1).

Darizon Filho • Thalita Sales • Clayton de C. Coelho

HIPERPROLACTINEMIA

A prolactina (PRL) é um hormônio produzido pelas células lactotróficas, que representam 15% do lobo anterior da hipófise. Sua produção é regulada pela ação estimuladora do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e a ação inibidora da dopamina. Por um mecanismo de *feedback* negativo, a PRL estimula a produção de dopamina, que inibe a secreção de PRL.

Entre as ações da PRL, estão: lactogênese, em resposta à amamentação ou à estimulação suficiente dos mamilos; desenvolvimento das mamas, ao estimular a proliferação e a ramificação dos ductos mamários em ação conjunta com estrógeno e progesterona; inibição da ovulação e espermatogênese, pela inibição da produção e secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).

Epidemiologia

Não há concordância na literatura acerca dos valores exatos de incidência e prevalência da hiperprolactinemia. Contudo, a prevalência de casos já tratados (excluídos pacientes tratados para Alzheimer e lactação) foi de aproximadamente 20 por 100 mil em homens e 90 por 100 mil em mulheres em uma coorte com mais de 2 milhões de participantes.

Para prolactinomas clinicamente detectados, a prevalência é estimada em 6 a 10 por 100 mil habitantes até 62 por 100 mil habitantes.

Causas

A hiperprolactinemia não fisiológica é causada por adenomas lactotróficos (prolactinomas) ou por interrupção farmacológica ou patológica da via dopaminérgica hipotálamo-hipofisária, podendo, ainda, ser idiopática ou estar associada a quadros de insuficiência renal ou hipotireoidismo.

Causas fisiológicas incluem gravidez, amamentação e estresse, descartados na investigação diagnóstica.

Quadro clínico

A hiperprolactinemia está associada a hipogonadismo hipogonadotrófico em ambos os sexos pela inibição de secreção de GnRH, bem como a osteopenia e a aterosclerose em decorrência de uma redução do estrógeno sérico. Se a hiperprolactinemia for causada por um macroadenoma pituitário, sintomas neurológicos e de hipopituitarismo estarão somados ao quadro clínico, que cursa com:

- Oligo ou amenorreia
- Ciclos anovulatórios
- Galactorreia
- Infertilidade
- Impotência
- Perda da libido
- Ginecomastia.

Suspeitar de prolactinoma se houver:

- Cefaleia
- Alterações visuais
- Hipopituitarismo.

Diagnóstico

Diante da suspeita clínica e descartadas causas fisiológicas de hiperprolactinemia, deve-se dosar a PRL sérica, com a observação de que punções venosas excessivas podem promover resultados falso-positivos pelo estresse causado (Tabela 28.1).

Excluídas as causas não tumorais de hiperprolactinemia, uma avaliação de imagem por ressonância magnética determinará a presença e o tamanho de um adenoma. Se este não for identificado, considera-se causa idiopática.

Para prolactinomas, os níveis de PRL sérica são geralmente proporcionais ao tamanho do tumor. Em caso de discordância entre um tumor grande e a dosagem de PRL, recomenda-se realizar a diluição seriada das amostras séricas a fim de evitar um artefato laboratorial conhecido por “hook effect”, responsável por um falso resultado de PRL baixa. Todavia, microadenomas podem levar a altos níveis de PRL, bem como macroadenomas podem estar associados a níveis baixos de PRL.

Tratamento

Hiperprolactinemia medicamentosa

Suspensão da medicação suspeita por 3 dias, seguida de nova dosagem de PRL, ou substituição da medicação por uma alternativa. As medicações mais associadas às alterações da PRL sérica são os antipsicóticos, cuja suspensão ou substituição não deve ser feita sem a consulta do médico do paciente em questão. Uma opção de antipsicótico capaz de reverter os efeitos colaterais da hiperprolactinemia é o aripiprazol. Se não houver a oportunidade de interromper ou substituir a medicação, pode-se considerar o uso cauteloso de agonista dopaminérgico, sempre consultando o médico do paciente.

Pacientes com hiperprolactinemia assintomática não devem ser tratados. Em caso de hipogonadismo de longa data associado à hiperprolactinemia, individualizar o uso de estrógeno ou testosterona.

Prolactinoma

Assintomáticos ou sintomas mínimos

Conduta expectante com monitoramento da PRL a cada 6 a 12 meses. Para mulheres com oligomenorreia ou amenorreia sem desejo reprodutivo, o estrógeno ou os anticoncepcionais orais combinados representam uma boa opção.

Tabela 28.1 Valores de prolactina sérica e suas representações clínicas.

PRL sérica	Suspeita diagnóstica
Abaixo de 25 µg/l	Normal
Acima de 200 µg/l	Medicamentosa (para medicações selecionadas, como risperidona e metoclopramida)
Acima de 250 µg/l	Prolactinoma
Acima de 500 µg/l	Macroprolactinoma (> 10 mm de diâmetro)

Adaptada de Melmed, 2011¹; Vilar, 2008²; Kearns, 2000.³

Sintomáticos

Medicação de escolha, a cabergolina mostra-se superior às demais medicações, como bromocriptina, tanto na normalização dos níveis de PRL quanto na redução dos adenomas, além de apresentar menos efeitos colaterais. É iniciada com uma dosagem de 0,5 mg/semana, atingindo a dose convencional de 2 mg/semana em duas tomadas.

De 15 a 20% dos pacientes necessitarão de doses acima das convencionais, casos em que se recomenda avaliar a valvopatia por ecocardiograma anual em virtude de possível efeito colateral da cabergolina observado em paciente com doença de Parkinson.

A cirurgia transesfenoidal constitui uma opção terapêutica para os pacientes que não respondem ou não toleram altas doses de cabergolina ou demais agonistas dopaminérgicos.

ACROMEGALIA

Doença crônica caracterizada pela hipersecreção de hormônio do crescimento (GH), é majoritariamente causada por um adenoma pituitário. Sua prevalência varia entre 2,8 e 13,7 por 100 mil habitantes e a incidência anual fica entre 0,2 e 1,1 por 100 mil pessoas. Afeta homens e mulheres igualmente, e a idade média ao diagnóstico varia de 40 a 50 anos, com um atraso de diagnóstico por volta de 5 a 10 anos.

Quadro clínico

A hipersecreção de GH promove um excesso de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), que resulta em uma condição multissistêmica caracterizada por crescimento corpóreo desproporcional,

desfiguração física, múltiplas comorbidades e aumento de mortalidade (Tabela 28.2).

Tabela 28.2 Quadro clínico da acromegalía.

Efeitos locais do tumor	
Cefaleia, prejuízo visual, convulsão, hiperprolactinemia, hipopituitarismo, diabetes insípido	
Efeitos sistêmicos do excesso de GH/IGF-1	
Face e cavidade oral	Proeminência da testa, aumento dos sulcos e das rugas de testa e sobrancelhas, aumento de orelhas e nariz, espessamento dos lábios, prognatismo, macroglossia e maloclusão dentária
Pele e anexos	Aumento de extremidades (mãos e pés), espessamento da pele, hiperidrose, pele oleosa, acantose <i>nigricans</i> , hirsutismo, hipertricose, fenômeno de Raynaud
Cardiovascular	Hipertensão, hipertrofia do ventrículo esquerdo, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias
Musculoesquelético	Gigantismo, artropatias, síndrome do túnel do carpo, miopatia proximal
Visceromegalias	Língua, tireoide, fígado, baço, glândulas salivares, rins e próstata
Gastrintestinal	Pólipos colônicos, megacôlon, constipação intestinal
Neuropsiquiátrico	Baixa autoestima
Respiratório	Obstrução de via respiratória alta, roncos, apneia do sono (central e obstrutiva), narcolepsia, dispneia
Metabólico	Resistência insulínica, diabetes melito, dislipidemia
Neoplásico	Risco aumentado para câncer de cólon e tireoide
Neurológico	Aneurisma intracraniano, herniação de tonsilas cerebelares, apoplexia pituitária

Adaptada de Melmed, 2006⁴; Molitch, 1992⁵; Vilar, 2016⁶; Abreu, 2016.⁷

Diagnóstico

Como a secreção de GH é cíclica, os níveis de IGF-1 fornecem uma avaliação mais fidedigna da quantidade de GH circulante ao longo do dia. Deve-se investigar, por meio da dosagem de IGF-1, os pacientes com as características clínicas de acromegalía e aqueles que acumulam várias das comorbidades associadas, como apneia do sono, diabetes melito tipo 2, artrites debilitantes, síndrome do túnel do carpo, hiperidrose e hipertensão. Recomenda-se, ainda, avaliar todos os tumores pituitários com a dosagem de IGF-1.

Identificados níveis altos ou equivocados de IGF-1, a confirmação diagnóstica é feita pelo teste oral de supressão de glicose (75 g) em 2 h: após a sobrecarga de 75 g de glicose, valores de GH inferiores a 1 µg/l geralmente excluem o diagnóstico de acromegalía, enquanto níveis altos de GH corroboram esse diagnóstico.

Após a documentação dos biomarcadores da doença, recomenda-se avaliação por imagem da sela turcica em busca de tumores hipofisários (95% dos casos). O método de escolha é a ressonância magnética, seguida da tomografia computadorizada. Em vigência do tumor, recomenda-se a realização de campimetria visual pelo risco de compressão do quiasma óptico.

Tratamento

As opções terapêuticas visam a normalizar os níveis de IGF-1, tendo como alvo um valor aleatório de GH menor que 1 µg/l.

Cirúrgico

A cirurgia transesfenoidal representa o tratamento de escolha para os adenomas secretores de GH, sendo recomendada, inclusive, nova tentativa cirúrgica em caso de tumor residual após uma primeira abordagem. Não há indicação rotineira de terapia medicamentosa pré-operatória para a maioria dos casos, embora análogos de somatostatina possam ser usados no pré-operatório de pacientes com obstrução de via respiratória superior ou elevado risco cardíaco visando à redução do risco cirúrgico.

O seguimento pós-operatório deve ser feito com nova dosagem de IGF-1, GH aleatório e exame de imagem após 12 semanas da cirurgia.

Medicamentoso

Em casos de falha do tratamento cirúrgico, invasão tumoral do seio cavernoso, condições clínicas para cirurgia inexistentes ou sintomatologia grave sem efeito de massa tumoral, indica-se a terapia medicamentosa com o uso de análogos de somatostatina (octreotide) – primeira opção – ou antagonistas de receptor de GH (pegvisomant). Octreotide pode ser administrado via intramuscular na dose de 20 mg mensalmente, com possibilidade de ajuste para 10 mg ou até 40 mg mensais. Pegvisomanto pode ser utilizado em substituição ou de modo adjuvante ao octreotide, com posologia de 10, 15 ou 20 mg/dia via subcutânea. Nos pacientes em uso de pegvisomanto, deve-se avaliar: o tamanho do tumor, por imagens seriadas de ressonância magnética; e a função hepática, mensalmente nos primeiros 6 meses e, então, semestralmente. Quando houver aumento de três vezes do valor das transaminases, o pegvisomanto deverá ser descontinuado.

Radioterapia

Última escolha de tratamento, é considerada diante de falha das anteriores.

SÍNDROME DE CUSHING

Entidade rara e de elevada morbimortalidade, particularmente associada a elevado risco cardiovascular, define-se pelo conjunto de manifestações clínicas resultantes da exposição persistente, endógena ou exógena, a altas concentrações de glicocorticoides. A doença de Cushing é a causa endógena mais comum da síndrome, geralmente ocasionada por um microadenoma hipofisário secretor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

Etiologia

A causa mais comum consiste na administração exógena de glicocorticoides; já entre as causas endógenas, 80 a 85% são dependentes de ACTH.

ACTH-dependente

Ocorre pela hipersecreção endógena de ACTH. O principal representante desse grupo é a doença de Cushing (75 a 80% dos casos), seguida da secreção ectópica de ACTH (15 a 20% dos casos), sendo os sítios mais comuns tumores neuroendócrinos e intratorácicos (destaca-se o carcinoma pulmonar de pequenas células).

ACTH-independente

O tumor de suprarrenal representa 90% dos casos, dos quais 80% são adenomas. Carcinomas e hiperplasias compreendem outras causas menos comuns.

Quadro clínico

Os sinais e sintomas da síndrome resultam da exposição prolongada ao excesso de glicocorticoide (Tabela 28.3).

Um indício clínico importante refere-se ao desenvolvimento simultâneo e ao aumento da gravidade dos sinais e sintomas, já que alguns deles (como hipertensão, intolerância à glicose e obesidade) são comuns em indivíduos que não apresentam hipercortisolismo. Fraqueza muscular proximal, fragilidade capilar com fácil contusão e estrias violáceas com largura maior que 1 cm constituem sinais mais sugestivos em adultos.

Tabela 28.3 Sinais e sintomas da síndrome de Cushing.

Sinais e sintomas	Prevalência (%)
Geral	

Obesidade e ganho de peso	70 a 95
Face arredondada ("moon face")	81 a 90
Gordura cervical/supraclavicular	50
Pele	
Hirsutismo/alopecia	75
Pletora facial	70 a 90
Estrias violáceas	44 a 50
Acne	20 a 35
Fragilidade capilar/fácil contusão	35 a 65
Gônadas	
Irregularidade menstrual	70 a 80
Perda de libido	24 a 80
Neuropsiquiátrico	
Labilidade emocional/depressão	70 a 85
Psicose/mania	
Disfunção cognitiva/perda de memória	
Musculoesquelético	
Fraqueza muscular	70 a 82
Osteopenia/fraturas	40 a 70
Diminuição do crescimento em crianças	70 a 80
Metabólico	
Hipertensão	70 a 85
Intolerância à glicose	45 a 70
Dislipidemia	70
Esteatose hepática	20
Nefrolitíase	21 a 50

Adaptada de Feelders, 2015.⁸

Quando encontrada, a hiperpigmentação da pele pode auxiliar na investigação diagnóstica, uma vez que é mais frequente em casos de secreção ectópica de ACTH, menos na hiperprodução hipofisária de ACTH e nunca acontece em tumores adrenais.

Diagnóstico

É imprescindível excluir a exposição exógena a glicocorticoides com cuidadosa história clínica antes de prosseguir com exames laboratoriais.

Recomenda-se testar indivíduos com achados incomuns para a idade (como osteoporose e hipertensão em jovens adultos), pacientes com várias das características prevalentes (ver Tabela 28.3), crianças com percentil de peso crescente e estatura decrescente, e incidentaloma adrenal compatível com adenoma.

Para pacientes com baixa suspeita clínica, realiza-se um dos testes de primeira linha, e, para aqueles com alta suspeita, dois testes, sendo os principais utilizados:

- Cortisol plasmático após supressão com 1 mg de dexametasona noturna: uma concentração de cortisol sérico menor que 1,8 µg/dl torna o diagnóstico de síndrome de Cushing improvável
- Cortisol salivar noturno: maior que 145 ng/dl indica perda do ritmo circadiano e diagnóstico de síndrome de Cushing provável
- Cortisol urinário de 24 h: resultado três vezes acima do limite superior da referência para o ensaio demonstra hipercortisolismo.

Sugere-se avaliação adicional para qualquer resultado anormal encontrado, que pode incluir repetição de teste de primeira linha, encaminhamento ao endocrinologista e exclusão de estados de hipercortisolismo fisiológico (como gravidez, obesidade grave, estresse físico ou psicológico, excesso de globulina ligadora de corticosteroide etc.). Depois de estabelecido o diagnóstico de hipercortisolismo, sua causa deve ser determinada (Figura 28.1).

O primeiro passo consiste na dosagem de ACTH sérico – uma medida baixa (menor que 5 pg/ml) evidencia causa independente de ACTH –, seguido do exame de imagem de suprarrenais (geralmente tomografia de cortes finos).

Pacientes com uma concentração plasmática intermediária (de 5 a 20 pg/ml) devem ser submetidos ao teste de hormônio liberador de corticotropina (CRH) ou desmopressina (DDAVP). Elevação de ACTH como resposta indica doença de Cushing.

O teste de supressão com alta dose de dexametasona (2 mg administrados a cada 6 h por 48 h, ou uma dose única noturna de 8 mg) se baseia no fato de que os adenomas mantêm alguma sensibilidade ao feedback negativo de glicocorticoides, enquanto tumores ectópicos secretores de ACTH não.

Após a administração de dexametasona, uma amostra de sangue é coletada às 8 da manhã do dia seguinte para a medição do cortisol sérico, que é menor que 5 µg/dl na maioria dos pacientes com doença de Cushing.

Recomenda-se o cateterismo de seios petrosos inferiores com estimulação CRH (1 µg/kg) em pacientes com ressonância magnética negativa (ou lesões < 6 mm) e/ou testes não invasivos inconclusivos. Se os níveis de ACTH forem normais por esse método, exclui-se doença de Cushing.

Tratamento

A remoção cirúrgica do tumor via transesfenoidal consiste no tratamento de escolha na doença de Cushing, com taxa de remissão entre 60 e 90%. A cirurgia tem pior resultado em casos de adenomas não visualizados ou macroadenomas.

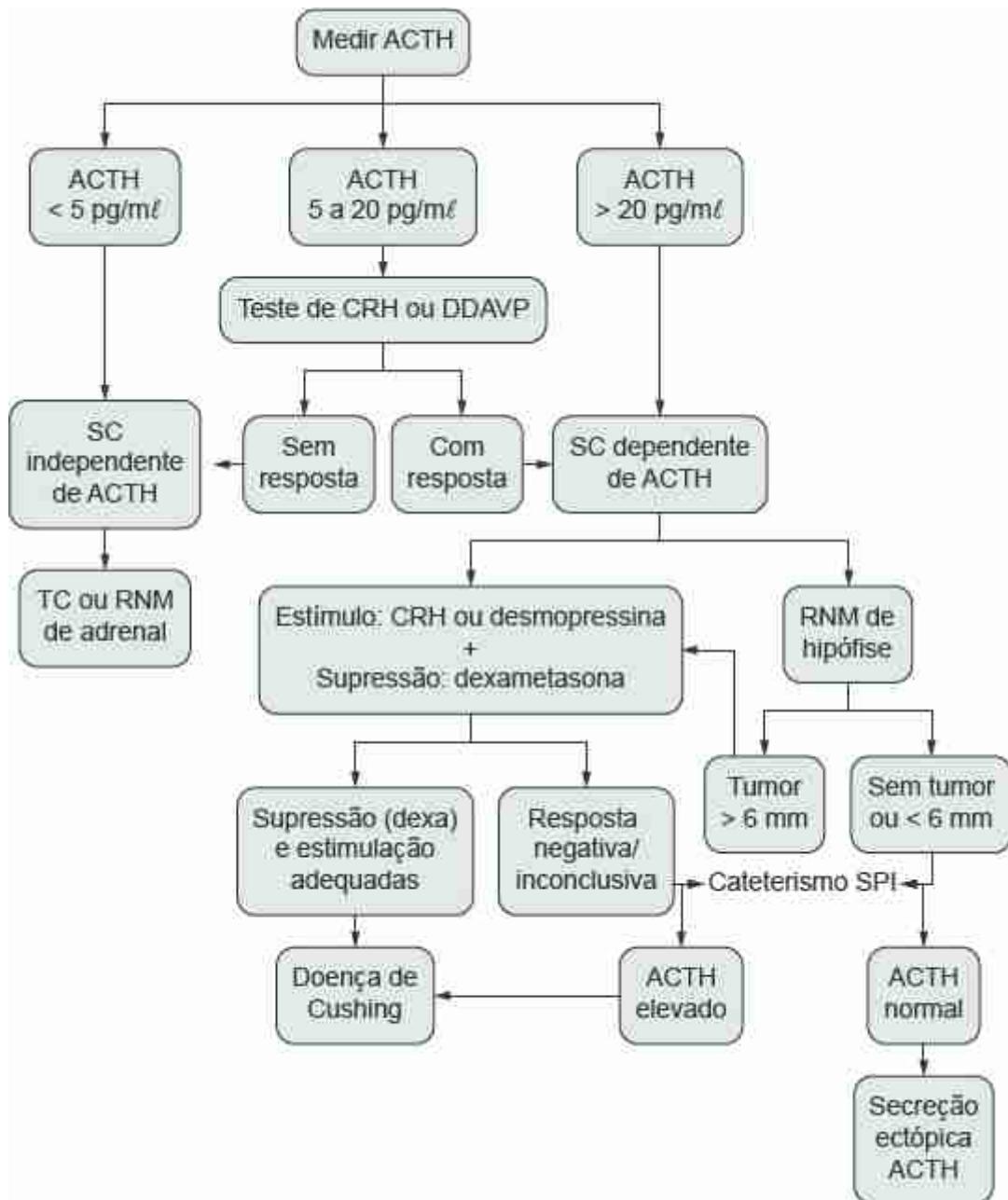


Figura 28.1 Fluxograma para estabelecer a causa da síndrome de Cushing. Adaptada de Nieman, 2017.⁹

Radioterapia pode ser aplicada em pacientes que manifestam hipercortisolismo mesmo após cirurgia ou aqueles inaptos ao procedimento cirúrgico. Sua desvantagem refere-se ao período lento de início da ação (média de 2 anos para indução de remissão).

Nas causas adrenais, a adrenalectomia unilateral ou bilateral representa o tratamento de escolha. Adrenalectomia bilateral é um tratamento rigoroso para casos persistentes de hipercortisolismo, quando de cirurgia e terapia médica malsucedidas. No entanto, requer reposição de corticosteroides por toda a vida.

A terapia farmacológica deve ser considerada em pacientes com localização desfavorável do tumor, sítios de secreção ectópica não localizados ou enquanto se aguardam os efeitos da radioterapia. Nessa modalidade, podem ser usados inibidores enzimáticos da esteroidogênese (cetoconazol de 400 a 1.200 mg/dia é o mais comum, constituindo outras opções o etomidato e a metirapona), medicamentos de ação adrenolítica (como o mitotano, com uso especial em doença metastática adrenal), fármacos de ação hipofisária direta com modulação da secreção de ACTH (como cabergolina e pasireotida) ou seletivos para o receptor de glicocorticoides (p. ex., mifepristona).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(2):273-88.
- Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr. et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: Results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2008;31(5):436-44.
- Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocrine Practice*. 2000;6(6):425-9.
- Melmed S. Acromegaly. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(24):2558-73.
- Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Clin Endocrinol Metab*. 1992;21:597-614.
- Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves VA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2016;20(1): 22-32.
- Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448-57.
- Feeiders R, Sharma S, Nieman L. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clinical Epidemiology*. 2015;7:281-93.
- Nieman LK. Establishing the cause of Cushing's syndrome. UpToDate in Waltham, MA. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/establishing-the-cause-of-cushings-syndrome>. Acesso em: 5 dez. 2018.

BIBLIOGRAFIA

- Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological Endocrinology*. 2015;31(7):506-10.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the Province of Liège, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4769-75.
- Davis JR, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. *Reproduction*. 2001;121:363-71.
- Feeiders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(2):425-38.
- Kars M, Souverein PC, Herings RM, Romijn JA, Vandenbroucke JP, de Boer A et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(8):2729-34.
- Katzenelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A et al. Acromegaly: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(11): 3933-51.
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2016;20(1):4-9.
- Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *Journal of Clinical Investigation*. 2009;119(11):3189-202.
- Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *JAMA*. 2017;317(5):516-24.
- Naves LA, Mercado M, Duarte FHG, Vilar BF, Vilar L. Acromegalia/visão geral. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan; 2016. p. 56-70.
- Nieman LK. Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome. UpToDate, Waltham, MA, 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-cushings-syndrome1>. Acesso em: 15 nov. 2018.
- Nieman LK, Biller BM, Finding JW, Newell-Prince J, Savage MO, Stewart PM et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(5):1526-40.
- Saitis M, Papazisis G, Katsigiannopoulos K, Kouvelas D. Aripiprazole resolves amisulpride and ziprasidone-induced hyperprolactinemia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2008;62(5):624.
- Zahr R, Fleseriu M. Updates in diagnosis and treatment of acromegaly. *European Endocrinology*. 2018;14(2):57-61.

Ilana Korkes • Gláucia Carneiro

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica responsável pelo aumento da mortalidade e morbidade populacional. E, apesar de não compreender um fenômeno recente, sua prevalência vem aumentando de maneira alarmante nas últimas décadas, sendo considerada atualmente uma epidemia global.

DIAGNÓSTICO E ESTRATIFICAÇÃO

Deve-se iniciar a investigação para sobrepeso e obesidade com a medida do peso e da altura dos pacientes para determinar o índice de massa corpórea (IMC), que corresponde ao peso dividido pela altura ao quadrado (kg/m^2). Uma vez diagnosticada a obesidade, ela deve ser graduada por sua gravidade (Tabela 29.1).

Ainda, a American Society for Metabolic and Bariatric Surgery classifica a obesidade em superobesidade (IMC entre 30 e 40 kg/m^2) e supersuperobesidade ($\text{IMC} > 40 \text{ kg}/\text{m}^2$).

A medida da circunferência abdominal, apesar de não ser usada para diagnóstico, tem papel na identificação dos pacientes com obesidade central ou visceral, que apresentam maior risco de doenças cardiovasculares e metabólicas. Deve ser realizada com uma fita métrica paralela à pele, na altura da crista ilíaca anterossuperior. Usa-se geralmente como ponto de corte circunferência abdominal de 80 cm para mulheres e de 94 cm para homens; em asiáticos, porém, esses valores correspondem, respectivamente, a 80 e 90 cm.

Tabela 29.1 Classificação do índice de massa corpórea pela Organização Mundial da Saúde.

IMC (kg/m^2)	Classificação
Abaixo de 18,5	Abaixo do peso
18,5 a 24,9	Peso normal
25 a 29,9	Sobre peso
30 a 34,9	Obesidade grau I
35 a 39,9	Obesidade grau II
Maior ou igual a 40	Obesidade grau III

AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

Deve-se identificar se há comorbidades associadas à obesidade, como hipertensão arterial, diabetes melito, síndrome metabólica, dislipidemia e apneia do sono, que, caso presentes, precisam ser tratadas com o objetivo de reduzir o risco cardiovascular. Contudo, comorbidades que não implicam maior risco cardiovascular, como osteoartrite, depressão, calcrose biliar, esteatose hepática etc., também merecem atenção, uma vez que contribuem para o aumento da morbidade.

ABORDAGEM INICIAL DA OBESIDADE

A anamnese deve obter informações sobre surgimento e evolução da obesidade, como idade de início, fatores associados, tentativas prévias de emagrecimento e uso de medicações associadas a ganho ou perda de peso. Além disso, é preciso abordar o estilo de vida do paciente – se realiza atividade física, seus padrões alimentares, alterações comportamentais associadas ou não à alimentação e queixas relacionadas com alteração do humor que sugiram algum transtorno psiquiátrico. Apesar da raridade de causas secundárias para obesidade, como a síndrome de Cushing, elas devem ser consideradas e excluídas.

Pacientes com $\text{IMC} > 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ com comorbidades ou fatores de risco cardiovascular associados ao sobrepeso e pacientes com $\text{IMC} > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ devem ser estimulados a perder peso. O tratamento inicial consiste na intervenção no estilo de vida, que se baseia na realização de dietas, prática de exercício físico e alteração comportamental. Apesar de existirem diversas dietas, a literatura mostra que não há até hoje uma clara superioridade de alguma delas. Portanto, deve-se priorizar uma dieta em que exista restrição calórica e o paciente consiga manter uma boa aderência a longo prazo.

A atividade física deve ser introduzida com os objetivos de auxiliar a perda de peso, manter o peso após o emagrecimento e reduzir o risco cardiovascular. Para isso, o paciente precisa realizar pelo menos 150 min de atividade de moderada intensidade por semana. A intensidade e o tempo da atividade podem aumentar progressivamente conforme a adequação do paciente.

Por último, a alteração comportamental envolve mudanças em relação à alimentação, desde a escolha dos alimentos até o tratamento para a compulsão alimentar ou hábito beliscador e mudanças no estilo de vida, com a redução de hábitos sedentários a longo prazo. Todas essas intervenções devem ser realizadas idealmente com o auxílio de uma equipe multiprofissional, com médicos, nutricionistas, treinadores físicos, psicólogos, entre outros profissionais.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

As indicações para o tratamento medicamentoso da obesidade consistem em:

- Pacientes com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ com falha na perda de peso com o tratamento não farmacológico
- Pacientes com $\text{IMC} \geq 25$ ou $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ na presença de comorbidades (dependendo do medicamento) com falha na perda de peso com o tratamento não farmacológico

■ Indivíduos com aumento da circunferência abdominal (considerados obesos viscerais) e existência de comorbidades associadas à obesidade e à síndrome metabólica.

A medicação deve ser escolhida individualmente, de acordo com as características de cada indivíduo e as contraindicações de cada medicamento. Os medicamentos aprovados atualmente para perda de peso estão descritos na Tabela 29.2.

Diversos outros medicamentos têm sido utilizados de forma *off-label*, uma vez que podem acarretar perda ponderal apesar de não disporem dessa indicação em bula. Essa abordagem pode ser vantajosa sobretudo nos casos em que o paciente apresenta a comorbidade para a qual o medicamento está indicado associada ao sobrepeso ou à obesidade.

Tabela 29.2 Medicamentos aprovados pelas agências regulatórias para perda de peso.

Medicamento/dose diária	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais	Contraindicações
Orlistate 120 a 360 mg	Inibição da ação das lipases do trato gastrintestinal	Diarreia, flatulência, dor abdominal, urgência fecal. Pode reduzir a absorção de vitaminas lipossolúveis	Síndrome de má-absorção crônica, colesterol, história de cálculos renais de oxalato de cálcio
Sibutramina* 10 a 15 mg	Inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina	Boca seca, cefaleia, insônia, constipação intestinal, irritabilidade	Doenças cardiovasculares e hipertensão arterial sistêmica (HAS) não controlada
Liraglutida 3 mg	Análogo do GLP-1, com ação agonista sobre seus receptores	Náuseas, vômito, diarreia, constipação intestinal, anorexia	Pancreatite prévia, antecedente familiar de câncer de pâncreas, carcinoma medular de tireoide ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2 e doença renal crônica avançada
Lorcaserina** 20 mg	Agonista serotoninérgico	Cefaleia, náuseas, tontura, infecções de via respiratória superior	Doença renal crônica avançada, uso de outras medicações com efeito serotoninérgico
Fentermina e topiramato*** 7,5/46 a 15/92 mg	Estimulante da liberação de norepinefrina (fentermina) e modulador do receptor GABA (topiramato)	Boca seca, constipação intestinal, parestesias, alterações cognitivas, alterações psiquiátricas, elevação da frequência cardíaca	Doenças cardiovasculares, história de hipertireoidismo ou glaucoma, uso de inibidores da monoamina oxidase (iMAO), nefrolitíase, insuficiência hepática
Bupropiona e naltrexona*** 360/32 mg	Inibidor da recaptação de dopamina e norepinefrina (bupropiona) e antagonista do receptor opioide (naltrexona)	Cefaleia, náuseas, constipação intestinal, insônia, boca seca, alterações psiquiátricas	HAS não controlada, uso de iMAO, uso de opioides, histórico de crises convulsivas, anorexia nervosa ou bulimia, hepatopatias

*Após o estudo SCOUT, a sibutramina foi proibida em diversos países pela European Medicine Agency e pela Food and Drug Administration (FDA). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) passou a liberar o uso dessa medicação somente a pacientes que não tenham fatores de risco cardiovascular e a exigir a apresentação da Notificação de Receita B2.

**Apesar de ter sido aprovada pela Anvisa em 2016, começou a ser comercializada no Brasil a partir de 2019.

***Em 2012, a FDA aprovou a combinação fentermina com topiramato e bupropiona com naltrexona, ambos de liberação prolongada em apresentações únicas. Tais combinações não estão disponíveis no Brasil.

Medicamentos antidepressivos, como a sertralina e a fluoxetina, vêm sendo usados em pacientes com excesso de peso associado a história de ansiedade, depressão ou compulsão alimentar. Em pacientes tabagistas, pode-se utilizar a bupropiona como tratamento para cessação do tabagismo e perda de peso simultaneamente. O topiramato, medicamento anticonvulsivante e indicado também para enxaqueca, pode constituir a primeira escolha em pacientes com essas comorbidades e que estejam acima do peso. No Brasil, diante da indisponibilidade da medicação fentermina com topiramato já aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), o topiramato isolado ou associado a outras medicações tem sido usado diante da perda de peso que proporciona. Por último, a lisdexamfetamina, uma medicação agonista dopamínérgeica e noradrenérgica habitualmente empregada para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, foi aprovada pela FDA e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para transtorno de compulsão alimentar periódica.

Após a introdução de um medicamento, outras medicações com mecanismos diferentes podem ser associadas progressivamente com o objetivo de atingir a meta de perda de peso, embora devam ser realizadas preferencialmente por especialistas.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica e o Conselho Federal de Medicina (CFM), as indicações para o tratamento cirúrgico da obesidade consistem em:

- Portadores de obesidade com IMC $\geq 50 \text{ kg/m}^2$
- Portadores de obesidade com IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ sem sucesso com tratamento clínico realizado continuamente pelo período mínimo de 2 anos
- Pacientes com IMC entre 35 e 39,9 kg/m^2 , portadores de comorbidades desencadeadas ou agravadas pela obesidade e sem sucesso com tratamento clínico realizado continuamente pelo período mínimo de 2 anos
- Pacientes com IMC entre 30 e 34,9 kg/m^2 : o paciente deverá preencher todos os critérios a seguir:
 - Idade mínima de 30 e máxima de 70 anos
 - Pacientes com diabetes melito tipo 2 com menos de 10 anos de história da doença
 - Refratariedade ao tratamento clínico, caracterizada por ausência de controle metabólico após acompanhamento regular com endocrinologista por no mínimo 2 anos, abrangendo mudanças no estilo de vida, com dieta e exercícios físicos, além do tratamento clínico com antidiabéticos orais e/ou injetáveis
 - Pacientes que não tenham contraindicações para o procedimento cirúrgico proposto.

Segundo a nova resolução do CFM de 2016, as comorbidades associadas à obesidade são diabetes melito, apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares (incluindo doença arterial coronariana, infarto de miocárdio, angina, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, hipertensão e fibrilação atrial, cardiomiopatia dilatada, *cor pulmonale* e síndrome de hipoventilação), asma grave não controlada, osteoartroses, hérnias discais, refluxo gástrico com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatites agudas de repetição, estase hepática, incontinência urinária de esforço na mulher, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, síndrome dos ovários policísticos, veias varicosas e doença hemorroidária, hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral), estigmatização social e depressão.

Diversas técnicas cirúrgicas têm sido estudadas com o objetivo de conseguir, além de uma perda de peso significativa, a manutenção do peso e a menor quantidade de complicações a longo prazo. Técnicas predominantemente restritivas, como o uso da banda gástrica, ou predominantemente disabsortivas, como a derivação biliopancreática (técnica de Scopinaro), utilizadas no passado, entraram em desuso com o advento de novos procedimentos.

Atualmente, técnicas que levam a alterações metabólicas vêm sendo muito estudadas e cada vez mais empregadas pelo bom resultado que têm apresentado não somente na perda e na manutenção de peso, como também na redução do apetite e da resistência insulínica. Nesse contexto, pode-se destacar a gastrectomia vertical (*sleeve*) e a gastoplastia em Y de Roux (*bypass* gástrico) como as principais técnicas cirúrgicas utilizadas.

Os efeitos metabólicos observados após a cirurgia bariátrica podem decorrer de diversos fatores, sendo os mais estudados a restrição calórica, a própria perda de peso, a alteração da microbiota intestinal, o aumento da liberação do fator de crescimento de fibroblastos 19 (FGF-19) e de ácidos biliares. Além disso, podem ocorrer alterações na secreção de enteromônios, como redução da grelina, hormônio produzido no fundo gástrico com efeito estimulante no apetite, aumento da secreção intestinal de incretinas (GLP-1 e GIP), com aumentos consequentes da secreção de insulina pós-prandial e da secreção intestinal do hormônio PYY, além da elevação da saciedade.

A melhora significativa no controle de alterações metabólicas, como diabetes melito, observada em pacientes submetidos a tais procedimentos foi determinante para a indicação da cirurgia bariátrica como opção terapêutica para determinados casos da doença. Assim, em 2017, o CFM ampliou a indicação da cirurgia bariátrica para pacientes com IMC entre 30 e 34,9 com diabetes melito tipo 2, conforme os critérios enunciados anteriormente. Nesses casos, a preferência se dá pela técnica do *bypass* gástrico em Y de Roux, porém, em situações de contraindicação a essa técnica ou desvantagens, a gastrectomia vertical pode ser realizada.

Uma vez preenchidos os critérios para a indicação da cirurgia bariátrica, esse procedimento deve ser liberado por uma equipe multiprofissional, que envolve endocrinologistas, cirurgiões do aparelho digestivo, psicólogos e nutricionistas. Já a técnica cirúrgica precisa ser escolhida individualmente, com base nas características e nas comorbidades de cada paciente.

As principais técnicas de cirurgia bariátrica utilizadas atualmente estão exemplificadas na Tabela 29.3.

Contraindica-se a cirurgia nos casos de: limitação intelectual significativa em pacientes sem suporte familiar adequado; quadro de transtorno psiquiátrico não controlado, incluindo uso de álcool ou drogas ilícitas; doença cardiopulmonar grave e descompensada que influencie na relação risco-benefício da cirurgia; hipertensão portal com varizes esofagogástricas; doenças imunológicas ou inflamatórias do trato digestivo superior que venham a predispor o indivíduo a sangramento digestivo ou outras condições de risco; síndrome de Cushing não tratada e tumores endócrinos; e idade menor que 16 anos.

O acompanhamento no pós-operatório deve continuar sendo multiprofissional, estimulando para mudanças no estilo de vida a longo prazo e suporte psicológico diante do maior risco de uso abusivo de álcool e transtornos psiquiátricos após a cirurgia.

O uso de polivitamínico é recomendado pelo menos 1 vez/dia e deve conter no mínimo 100% da ingestão diária recomendada (IDR) em 2/3 dos micronutrientes. Além disso, exames laboratoriais de rotina devem ser realizados periodicamente para verificar eventuais deficiências de micronutrientes e suplementação caso necessário (Tabela 29.4) e acompanhar outras comorbidades associadas à obesidade preexistente à cirurgia.

Tabela 29.3 Principais técnicas de cirurgia bariátrica utilizadas atualmente.

Cirurgia	Técnica	Mecanismo de perda de peso	Vantagens	Desvantagens/complicações
Bypass gástrico em Y Roux	Gastoplastia com criação de pequeno <i>pouch</i> gástrico associada à gastrojejunoonanastomose e enteroenteroonanastomose (alça alimentar e alça biliopancreática)	Redução do volume gástrico, redução da grelina e, principalmente, elevação de GLP-1 e PYY	Importante efeito metabólico, sobretudo no controle glicêmico Melhores resultados no grupo de superobesos	Síndrome de Dumping* Fístula de anastomose Hérnia interna Redução na absorção de vitaminas e nutrientes
Gastrectomia vertical	Grampeamento e corte vertical ao longo do estômago, paralelamente à pequena curvatura, de	Redução do volume gástrico, elevação de GLP-1 e PYY e	Tecnicamente mais simples e rápida em comparação ao bypass	Fístula e sangramento da linha de grampeamento Menor perda ponderal em relação ao bypass nos superobesos

	modo a retirar todo o fundo gástrico	principalmente redução da grelina	pela ausência de anastomoses	Piora de sintomas de refluxo gastresofágico Redução na absorção de vitaminas e nutrientes
Balão intragástrico	Colocação endoscópica de prótese de silicone no interior do estômago	Essencialmente restritivo	Menos invasivo Pode ser usado como técnica temporária para perda de peso e preparo para uma cirurgia definitiva	Perfuração do balão ou obstrução do trato gastrintestinal; náuseas e vômitos; reganho de peso significativo após sua retirada

* Síndrome de Dumping: taquicardia, diaforese, náuseas, dor abdominal, diarreia, sobretudo após consumo de doces.

Tabela 29.4 Acompanhamento de micronutrientes no pós-operatório.

- Tiamina (vitamina B₁)
- Cianocobalamina (vitamina B₁₂)
- Ácido fólico
- Ferro
- Ferritina
- 25OH vitamina D
- Cálcio
- Zinco* (*bypass* em Y de Roux)
- Cobre* (*bypass* em Y de Roux)
- Vitamina A
- Vitaminas E e K**

*Dosados em pacientes que realizaram gastroplastia em Y Roux ou em pacientes sintomáticos.

**Dosados em pacientes sintomáticos.

BIBLIOGRAFIA

- Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso. Posicionamento Oficial da ABESO/SBEM. Outubro 2010. Edição Especial.
 Conselho Federal de Medicina. Resolução do Conselho Federal de Medicina n. 2.131/15, 2017.
 Consenso Brasileiro Multissocietário em Cirurgia da Obesidade. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. 2006.
 Diretrizes brasileiras de obesidade. 4. ed. São Paulo: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica; 2016.
 Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva: World Health Organization; 2010.
 IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. The International Diabetes Federation; 2006.
 Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(5):727-41.

Priscila Dias Cardoso Ribeiro • Pedro Paulo A. Pedro •
Alex Rocha Bernardes da Silva

INTRODUÇÃO

Estima-se que no Brasil cerca de 35% das mulheres com mais de 45 anos são afetadas pela osteoporose, uma doença osteometabólica caracterizada por redução da densidade e alteração na qualidade óssea, com deterioração da sua microarquitetura. Essa enfermidade permanece silenciosa até culminar em fraturas por traumas de baixo impacto, sua principal complicação, as quais surgem em cerca de 30% das mulheres e em 13% dos homens acima de 50 anos de idade, frequentemente levando a hospitalização, dor crônica e elevada morbimortalidade. Assim, há uma necessidade crescente de otimização do screening do metabolismo ósseo em pacientes de risco, a fim de diagnósticos e intervenções cada vez mais precoces.

FISIOPATOLOGIA

A maior parte dos indivíduos atinge o seu pico de massa óssea na 3^a década de vida. Embora seja altamente dependente de fatores genéticos (entre 60 e 80% da variância de massa óssea do indivíduo), fatores modificáveis podem influenciar no pico de massa óssea, como nutrição, exercício físico, certas patologias e medicamentos. Uma perda óssea fisiológica contínua inicia-se após a 3^a década de vida, sendo a perda de osso trabecular (coluna vertebral) mais precoce a partir dos 30 anos em relação à perda de osso cortical (fêmur), após os 50 anos de idade. Depois da menopausa, essa perda acelera em 3 a 5 vezes em comparação ao período pré-menopausa.

O processo de remodelação óssea ocorre continuamente, sendo a matriz óssea reabsorvida pelos osteoclastos e substituída por uma nova matriz produzida por osteoblastos, permitindo a manutenção da resistência mecânica e da capacidade de reparação do osso. Um desequilíbrio na remodelação, condição em que a sua reabsorção excede a sua formação, pode resultar em alterações fisiopatológicas que resultam em osteoporose.

Algumas citocinas que influenciam o remodelamento foram identificadas como essenciais nessa regulação, como o ativador do receptor do fator nuclear ligante kappa-B (RANKL), produzido por osteoblastos que se ligam a receptores RANK em osteoclastos, levando à ativação e à maturação dos osteoclastos e culminando na reabsorção óssea. A osteoprotegerina (OPG) bloqueia a ligação entre o RANKL e o RANK.

Hormônios e fatores de crescimento apresentam importante papel na regulação da função de remodelamento ósseo. O estrogênio participa principalmente pela inibição da degradação óssea, que se dá pelo aumento da OPG. Essa inibição não ocorre em casos de hipoestrogenismo, levando a uma aceleração significativa da perda de massa óssea. A testosterona, por sua vez, exerce mais influência no tamanho dos ossos no período do crescimento, de modo que mesmo na osteoporose masculina a falta de estrogênio também seja um fator crucial na perda de massa óssea.

O hormônio da paratireoide (PTH) também desempenha um papel importante na formação óssea, aumentando a proliferação de osteoblastos pela regulação da homeostase do cálcio. Com a diminuição das concentrações séricas de vitamina D, tem-se uma hiperfunção das glândulas paratireoides, com aumento nas concentrações séricas de PTH.

Além disso, com o envelhecimento, há uma redução importante na liberação de hormônios de crescimento, que estimulam a produção hepática de fatores de crescimento insulina-like (IGF-1 e IGF-2), estimulantes de formação óssea. Paralelamente a isso, com o avançar da idade há decréscimo importante da capacidade das células mesenquimais primárias (MSC) de se transformarem em osteoblastos (havendo, inclusive, diferenciação destes em adipócitos na medula óssea) e senescênciça dos próprios osteoblastos, que passam a secretar citocinas e proteases que levam à ação reabsortiva dos osteoclastos (Figura 30.1).

QUADRO CLÍNICO

A osteoporose não apresenta manifestações clínicas até que haja uma fratura. A dor óssea é comum apenas na osteomalacia, a qual pode ocorrer mesmo na ausência de fraturas ou outras deformidades ósseas. Na história clínica, devem-se sempre pesquisar fatores de risco para perda de massa óssea, como sexo feminino, raça caucasiana, menopausa, idade superior a 60 anos, história familiar de osteoporose ou fratura, tabagismo, etilismo, baixa ingestão de cálcio na dieta, sedentarismo e baixo peso [peso inferior a 58 kg ou índice de massa corpórea (IMC) < 19 kg/m²].

A fratura vertebral compreende a manifestação clínica mais comum na osteoporose, podendo constituir um achado radiológico incidental (fratura vertebral morfométrica) ou ser encontrada na investigação de quadros álgicos sugestivos (fratura vertebral clínica). A redução da estatura de um indivíduo em pelo menos 2 cm no último ano ou em 4 cm em relação à altura prévia ao longo de um período mais prolongado são sinais de alerta para uma possível fratura vertebral.

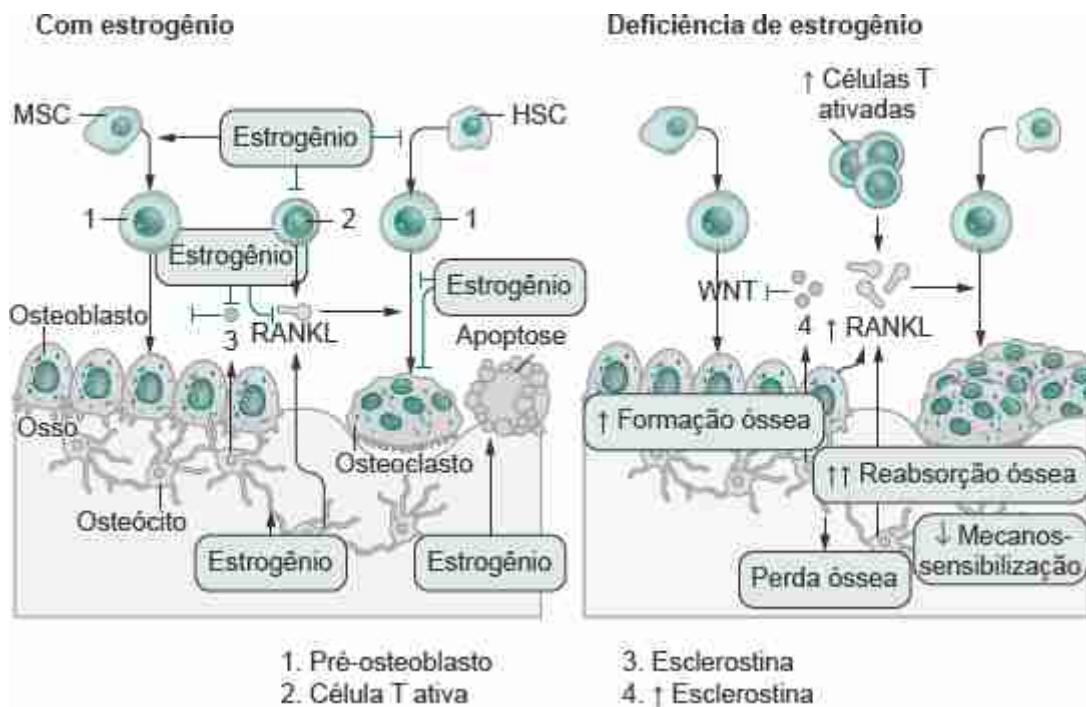


Figura 30.1 Fisiopatogenia da osteoporose.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de osteoporose segue critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), que utilizam a densitometria óssea e/ou a ocorrência de fraturas por traumas de baixo impacto em sítios específicos: vértebra, fêmur proximal, úmero proximal e antebraço distal. Para o critério densitométrico, padronizou-se a avaliação da massa óssea do indivíduo em desvios padrões (DP) em relação à da população adulta jovem (*T-score*) ou em relação à da população de mesma idade (escore *Z*), conforme a Tabela 30.1.

Cuidado especial deve ser tomado quanto à interferência de osteófitos, calcificações vasculares e dispositivos protéticos na avaliação densitométrica de coluna e fêmur. Nesse cenário, a mensuração da densidade mineral óssea (DMO) do quadril isolada ou de quadril e do terço distal do rádio é recomendável e suficiente.

Em todos os estudos, o risco para fraturas por fragilidade é inversamente proporcional à densidade óssea – a cada redução de 1 DP no *T-score*, aumenta-se o risco de fraturas em 2 a 3 vezes. É importante salientar que fraturas em certos sítios (crânio, costelas, clavícula, coluna cervical, mãos, pés e tornozelos) não são consideradas específicas para comprovação de fragilidade no contexto de baixa massa óssea, porém podem denotar necessidade de investigação de causas secundárias ou de fatores de risco para osteoporose.

Tabela 30.1 Critérios da Organização Mundial de Saúde para osteoporose.

Diagnóstico clínico de osteoporose

1. Fratura por fragilidade em sítios específicos, ou
2. $T\text{-score} \leq 2,5$ DP em qualquer local, com base na medição da DMO por meio da absorciometria por DXA

T-score

- Conceito: classificação da DMO (por DXA) de acordo com a diferença em DP entre a DMO do paciente e a da população de referência de um

adulto jovem, mesma raça e sexo

■ Interpretação:

- *T-score* da DMO que é 2,5 DP ou mais abaixo da média do adulto jovem (*T-score* $\leq 2,5$ DP) define diagnóstico de osteoporose
- *T-score* de 1 a 2,5 DP abaixo da média do adulto jovem é denominado baixa massa óssea (osteopenia)
- A densidade óssea normal é definida como um valor até 1 DP do valor médio na população de referência para adultos jovens

Escore Z

■ Conceito: escore Z é a comparação da DMO do paciente com uma população pareada por idade, mesma raça e sexo

■ Interpretação: um escore Z de -2 ou menor é considerado abaixo da faixa esperada para a idade. Assim, valores do escore Z acima de 2 DP abaixo da média devem levar a um exame cuidadoso de problemas coexistentes (p. ex., terapia com glicocorticoides ou alcoolismo) capazes de contribuir para a osteoporose

A International Society for Clinical Densitometry (ISCD) recomenda que os critérios da OMS não sejam usados em mulheres na pré-menopausa ou em homens com menos de 50 anos, porque a relação entre DMO e risco de fratura não é a mesma em mulheres e homens mais jovens.

A classificação da OMS não deve ser usada em crianças (homens ou mulheres com menos de 20 anos), e o diagnóstico de osteoporose não pode ser feito em uma criança com base apenas em critérios densitométricos. Escores Z devem ser usados, uma vez que não é apropriado comparar a DMO daqueles que ainda não atingiram o pico de massa óssea com a de um adulto. No entanto, existem poucos dados de referência padronizados e bem estabelecidos para o cálculo de escores Z em crianças.

DP: desvios padrões; DMO: densidade mineral óssea; DXA: radiografia de dupla energia.

RASTREIO DE OSTEOPOROSE

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, é recomendada a densitometria óssea para rastreio de osteoporose nas seguintes condições:

- Mulheres com idade ≥ 65 anos e homens com idade ≥ 70 anos, independentemente da existência de fatores de risco
- Mulheres na pós-menopausa e homens com idade entre 50 e 69 anos com fatores de risco para fratura
- Mulheres na perimenopausa, se houver fatores de risco específicos associados a um risco aumentado de fratura, como baixo peso corporal, fratura prévia por pequeno trauma ou uso de medicamento(s) de risco bem definido
- Adultos que sofreram fratura após os 50 anos
- Indivíduos com anormalidades vertebrais radiológicas
- Adultos com condições associadas à baixa massa óssea ou perda óssea, como artrite reumatoide ou uso de glicocorticoides na dose de 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses.

MONITORAMENTO DA DENSITOMETRIA ÓSSEA

Faltam evidências consistentes para a recomendação da frequência ideal de monitoramento densitométrico antes e durante o tratamento da osteoporose. A Tabela 30.2 sugere um padrão de monitoramento que pode ser seguido.

FRAX COMO FERRAMENTA DIAGNÓSTICA E TERAPÉUTICA

Outro instrumento de diagnóstico consiste em uma ferramenta de avaliação de risco desenvolvida pela University of Sheffield, na Grã-Bretanha, chamada FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), atualmente já disponível na versão FRAX Brasil (adaptado segundo dados epidemiológicos locais). O FRAX leva em conta fatores de risco para fratura (como idade, raça, uso de álcool, sexo, IMC, histórico de tabagismo,

antecedentes pessoais ou história parental de fratura, uso de glicocorticoides, osteoporose, artrite reumatoide e valores densitométricos do colo femoral) para prever a probabilidade de uma fratura osteoporótica maior (vértebra, quadril, úmero ou antebraço) ou em quadril dentro dos próximos 10 anos (Figuras 30.2 e 30.3).

Tabela 30.2 Monitoramento da densitometria óssea.

Massa óssea do indivíduo	Recomendações de seguimento
Osteoporose ou osteopenia em paciente já em tratamento	Avaliação individual conforme esquema terapêutico Sugere-se DXA a cada 1 a 2 anos
Baixa massa óssea (<i>T-score</i> -2 a -2,49) e fatores de risco para perda óssea acelerada (p. ex., uso de glicocorticoides, hiperparatireoidismo)	Acompanhamento aproximadamente a cada 2 anos, desde que os fatores de risco persistam
Baixa massa óssea (<i>T-score</i> de -1,5 a -1,99) sem fatores de risco para perda óssea acelerada	Realizar DXA de acompanhamento em 3 a 5 anos
Massa óssea normal, sem fatores de risco para perda e com baixo risco absoluto de fratura	Realizar DXA de acompanhamento em 10 a 15 anos
Em quaisquer medidas de massa óssea (todos)	Determinação do FRAX a cada 5 anos; realizar DXA mais precocemente se o risco de fratura absoluta estiver próximo do limite de tratamento à aplicação dos critérios NOGG

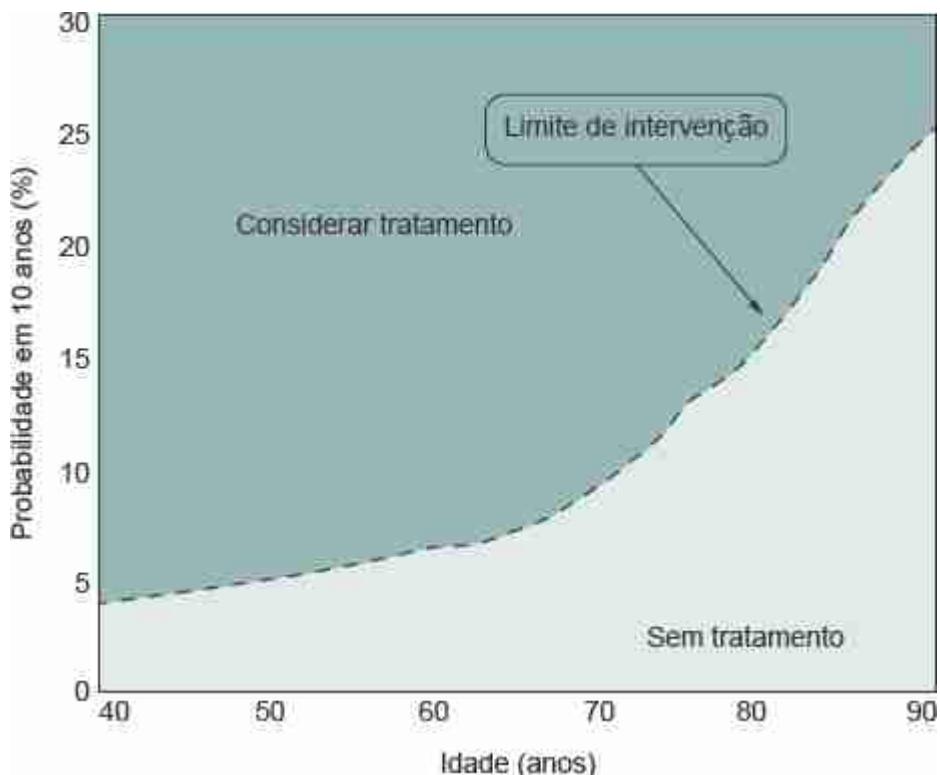


Figura 30.2 Limite de intervenção FRAX com densitometria.

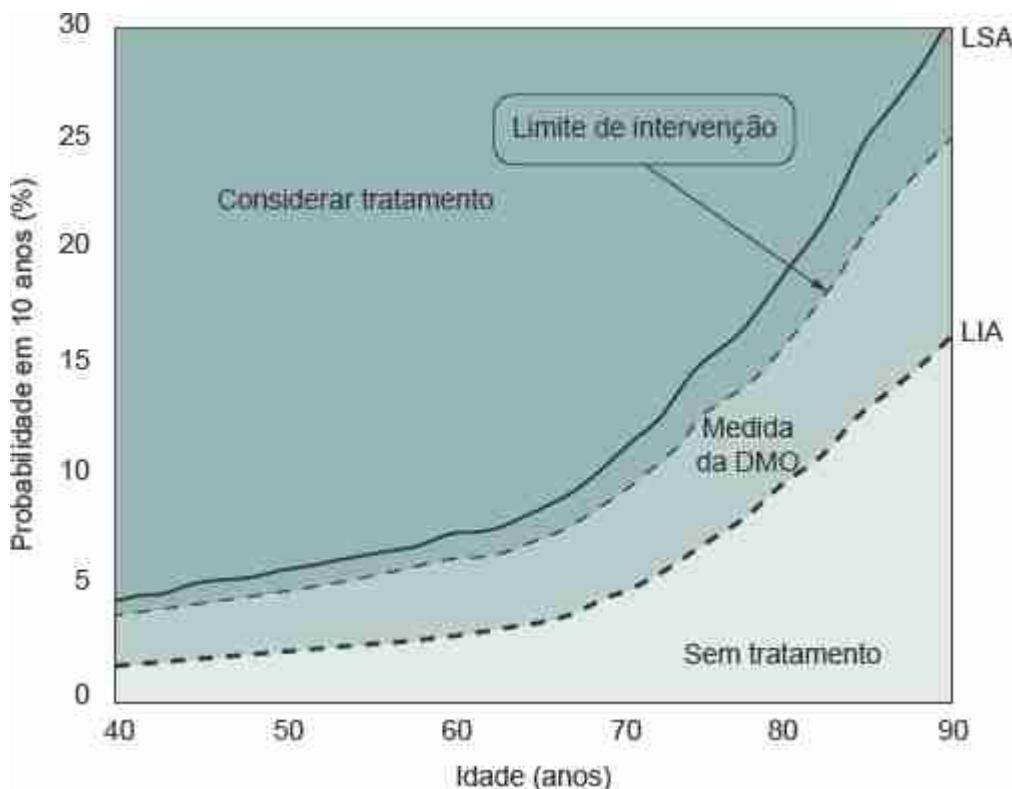


Figura 30.3 Limite de avaliação FRAX sem densitometria.

O FRAX pode fornecer orientação tanto para a solicitação de densitometria (limiar de avaliação) quanto para o tratamento (limiar de intervenção), porém, até o momento, não se dispõe de valores de *cut-off* especificamente para a população brasileira. Portanto, recomenda-se como fonte de maior precisão a adoção dos limiares de intervenção dependentes da idade do National Osteoporosis Guideline Group (NOGG), mais próximo ao risco da população brasileira em estudos prévios que os limiares da National Osteoporosis Foundation (NOF). A avaliação do cálculo desse risco (FRAX/NOGG), além da sua interpretação correta e da recomendação de conduta, está disponível em <<http://abrasso.org.br/calculadora/calculadora>>. O FRAX não deve ser aplicado para pacientes que já fazem tratamento para osteoporose ou para idades fora do intervalo especificado de 40 a 90 anos.

EXAMES LABORATORIAIS

A avaliação do paciente com osteoporose deve começar com a história de fatores de risco clínicos para fraturas (condições médicas subjacentes e medicamentos que causam perda óssea), realização de exame físico e testes bioquímicos gerais. Pela elevada prevalência de causas secundárias de osteoporose, grande parte delas subclínicas, recomenda-se para todos os pacientes a realização, antes de qualquer terapêutica, de uma avaliação laboratorial mínima que inclua hemograma completo, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, função tireoidiana, dosagem da 25-OH-vitamina D sérica, calciúria de 24 h, além de radiografia simples lateral da coluna torácica e lombar, e densitometria na coluna lombar e em fêmur proximal.

Em pacientes com suspeitas clínicas mais específicas, lança-se mão de testes direcionados para tal investigação, como pesquisa de afecções gastrintestinais (síndrome de má-absorção intestinal, doença inflamatória intestinal ou doença celíaca), endocrinológicas (hiperparatireoidismo primário, tireotoxicose, síndrome de Cushing, hipogonadismo e diabetes melito), reumatológicas ou pulmonares. Investigação mais minuciosa de etiologias secundárias está indicada em subgrupos com menor prevalência de causas idiopáticas, como ao diagnóstico de crianças e adolescentes, homens em qualquer idade ou mulheres em idade pré-menopausa.

TRATAMENTO

Terapia não farmacológica

O manejo não farmacológico da osteoporose inclui ingestão adequada de cálcio e vitamina D, cessação do tabagismo, limitação de consumo de álcool e de cafeína, além de exercícios de carga e técnicas de prevenção de quedas. A correção de déficits visuais e a implementação de medidas para minimizar o risco de quedas têm importância fundamental, como introdução de apoios e tapetes antiderrapantes nos banheiros, eliminação de pisos escorregadios em outros cômodos, melhoria da luminosidade em todo o domicílio e

cuidados com escadas e degraus. O fortalecimento progressivo de quadríceps e o treinamento de propriocepção, por meio de exercícios isométricos e funcionais com suporte do próprio peso, devem ser recomendados a todos os pacientes com maior risco de fratura, especialmente para mulheres na pós-menopausa.

Cálcio

O Institute of Medicine (IOM) recomenda que a ingestão de cálcio diária deve ser limitada a 1.000 mg/dia para homens de 50 a 70 anos de idade e a 1.200 mg/dia para mulheres de 51 anos de idade ou mais e para os homens com 71 anos ou mais. Estudos observacionais sugerem que o risco de fraturas aumenta quando a ingestão diária de cálcio se mantém inferior a 700 mg/dia. Para melhor orientação de ajuste dos hábitos dietéticos de cada paciente, existem calculadoras que ajudam a conhecer os alimentos ricos em cálcio e o quanto de cálcio é ingerido por dia.

A literatura a respeito da ingestão de cálcio e o risco de desenvolver cálculos renais é controversa, por isso se torna importante diferenciar os efeitos de cálcio dietético e do cálcio suplementar. A ingestão elevada de cálcio a partir de suplementos pode aumentar o risco de nefrolitíase, embora a alta ingestão desse elemento na dieta possa constituir um fator protetor contra a formação de cálculos. Recomenda-se, portanto, aumentar a ingestão dietética de cálcio antes de iniciar a sua suplementação.

A relação entre a ingestão de cálcio e o risco cardiovascular também é um tema frequentemente debatido na literatura. As dietas e os suplementos ricos em cálcio que não excedam o limite superior recomendado pelo IOM não representam fator de risco cardiovascular nem benefício para adultos saudáveis.

Em pacientes intolerantes à lactose ou que, por outros motivos não possam atingir a recomendação diária de cálcio, a suplementação representa uma opção, com vários tipos disponíveis. As preparações mais comuns são as de carbonato e citrato de cálcio. O carbonato contém 40% de cálcio elementar, deve ser tomado próximo às refeições, é mais barato e mais acessível, porém eventualmente provoca constipação intestinal e flatulência. O citrato de cálcio apresenta menor biodisponibilidade de cálcio (21%), sendo necessários mais comprimidos para atingir a dose desejada, podendo ser administrado fora das refeições e causa menos desconforto abdominal. Trata-se de uma forte alternativa em pacientes com nefrolitíase, antecedentes de cirurgia gástrica ou acloridria, uma vez que, ao contrário do carbonato de cálcio, são solúveis em ambientes menos ácidos. A suplementação de cálcio não deve exceder 500 a 600 mg por dose independentemente da preparação, visto que o fracionamento aumenta a absorção.

Vitamina D

Componente-chave na absorção de cálcio e para a saúde óssea, a vitamina D é produzida na pele ou ingerida e sofre transformações químicas até se transformar em sua forma ativa (calcitriol), com importantes funções na fisiologia osteomineral, especialmente no que se refere à absorção intestinal e à homeostase do cálcio. O IOM recomenda 600 UI por dia para homens e mulheres de 51 a 70 anos de idade e 800 UI por dia para homens e mulheres com mais de 70 anos. As concentrações séricas de 25-OH-vitamina D consideradas suficientes segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia estão entre 30 e 100 ng/ml (75 e 250 nmol/l), para populações de risco, sendo toleradas quando acima de 20 ng/ml em pacientes saudáveis e de baixo risco. Além de seu papel na absorção intestinal de cálcio, a vitamina D exerce importante ação na musculatura periférica e no equilíbrio, podendo interferir no risco de quedas. Alguns estudos mostraram, em paralelo, aumento da força muscular, equilíbrio e redução de quedas com a suplementação de vitamina D.

Em adultos com níveis de 25-OH-vitamina D inferiores a 20 ng/ml, recomenda-se a administração de uma dose de ataque de 7.000 UI/dia ou 50.000 UI/semana por 8 semanas, seguida da dose de manutenção entre 1.000 e 2.000 UI por dia. A inadequação dos níveis de vitamina D é tida como uma das potenciais causas para falha do tratamento medicamentoso da osteoporose (perda significativa de DMO e fraturas).

Terapia farmacológica

Além de mudanças no estilo de vida, os pacientes com alto risco de fratura devem receber terapia farmacológica:

- Pacientes com história de fratura por fragilidade prévia, sem a necessidade de uma avaliação adicional com a medida da densitometria óssea (embora esta seja apropriada, particularmente em mulheres pós-menopásicas mais jovens, com finalidade de monitoramento posterior do tratamento)
- Pacientes com T-score ≤ -2,5 DP em coluna lombar, colo femoral, fêmur total ou rádio
- Em pacientes sem fraturas de fragilidade prévias e sem o critério densitométrico de gravidade, a estratégia de tratamento deve basear-se na avaliação da probabilidade em 10 anos (FRAX) em associação às recomendações do NOGG.

Escolha da terapia

Deve se basear em critérios como eficácia, segurança, custo, conveniência e efeitos colaterais. Todos os pacientes devem ter níveis séricos normais de cálcio e 25-OH-vitamina D antes do início da terapia e receber suplementação de cálcio e vitamina D quando de ingestão alimentar inadequada.

No Brasil, a terapia de primeira linha de osteoporose consiste nos bisfosfonatos orais, uma vez que apresentam elevada eficácia, custo favorável e disponibilidade de dados de segurança em longo prazo. Os principais bisfosfonatos recomendados são o alendronato ou o risedronato, pois mostram-se eficazes na redução de fraturas vertebrais, de fêmur e não vertebrais, ao contrário do ibandronato, sem evidência suficiente para prevenção de fraturas não vertebrais. Alternativas para terapia inicial em pacientes com contra-indicação ou intolerância a bisfosfonatos orais incluem bisfosfonatos intravenosos (exceto se TFG < 35 mL/min), denosumabe, teriparatida ou abaloparatida e moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM). A escolha do agente inicial depende da natureza da contra-indicação ou intolerância, da gravidade da osteoporose e do risco subsequente de fratura.

Avaliação das opções terapêuticas e suas especificidades

Bisfosfonatos

Impregnam nos cristais de hidroxiapatita da matriz óssea e promovem a redução da apoptose do osteoclasto, causando diminuição no turnover ósseo e ganho líquido na massa óssea. Os principais fármacos são:

- Alendronato: evidência de redução na incidência de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril. Administrar 70 mg/semana em jejum, 30 min antes da primeira refeição ou de outras medicações. O paciente deve permanecer em pé por, pelo menos, 30 min pós-dose para prevenir irritação esofágica
- Risedronato: evidência de redução na incidência de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril. Administrar 35 mg/semana em jejum. Seguir as mesmas orientações para o alendronato
- Ibandronato: estudos indicam que reduz as fraturas vertebrais em ambos os sexos, porém não há evidências suficientes para determinar seu efeito nas fraturas de quadril. Administrar 150 mg/semana em jejum, 60 min antes da primeira refeição ou de outras medicações. O paciente também deve permanecer em pé por, pelo menos, 30 min.

Os principais efeitos adversos incluem: desconforto gastrintestinal alto nas formulações orais (dispepsia, erosão ou úlcera esofágica); reações durante a administração nas formulações parenterais (febre e sintomas flu-like); osteonecrose da mandíbula; e fraturas de fêmur atípicas de baixo trauma (se uso prolongado).

Os bisfosfonatos devem ser evitados se:

- TFG < 30 mL/min
- Gestantes e lactantes
- Hipersensibilidade
- Hipocalcemia
- Dificuldade de respeitar as condições de administração.

Uma vez que os bisfosfonatos podem se acumular nos ossos e continuam a ser liberados durante meses ou anos após a cessação do tratamento, feriados de tratamento devem ser considerados em certos pacientes:

- Risco baixo a moderado de fratura: considerar após 3 a 5 anos de bisfosfonato oral ou três doses de ácido zoledrônico (AZ)
- Risco elevado de fratura: considerar descontinuação temporária dos medicamentos após 6 a 10 anos de uso de bisfosfonatos orais ou após seis doses de AZ
- Durante a descontinuação no paciente de alto risco: considerar o uso de teriparatida ou denosumabe.

Denosumabe

Anticorpo monoclonal totalmente humano, inibe o RANKL a fim de diminuir a reabsorção óssea. Apresenta evidência de redução na incidência de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril. É aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para:

- Tratamento de osteoporose com alto risco de fratura
- Mulheres com câncer de mama recebendo terapia com inibidor de aromatase adjuvante
- Tratamento da perda óssea em homens com osteoporose e câncer de próstata recebendo terapia de deprivação androgênica.

Deve-se administrar 60 mg SC a cada 6 meses. Os efeitos adversos são bem tolerados e incluem: hipersensibilidade, infecções graves, reações dermatológicas, dores musculoesqueléticas, dislipidemia e hipocalcemia (corrigir calcemia antes de o tratamento ser iniciado). Osteonecrose de mandíbula e fraturas atípicas associadas a uso prolongado também foram relatadas (raro).

Ajustes de doses não são recomendados em pacientes com insuficiência renal ou hepática. O denosumabe também é contra-indicado a pacientes com insuficiência renal grave (*clearance de creatinina <*

30 mL/min), pois existe risco significativo de hipocalcemia. É seguro em pacientes com doença renal crônica estágios 1 a 3, mas não recomendado em pacientes em diálise ou em estágio 5.

Não se recomenda pausar o uso do denosumabe porque a interrupção do tratamento foi associada à diminuição na DMO após 2 anos. Deve-se continuar a terapêutica por período indefinido ou introduzir posteriormente um bisfosfonato.

Anabólico

Análogo recombinante do PTH humano, promove estímulo à atividade dos osteoblastos quando administrado de modo intermitente em pequenas doses. Os principais fármacos são:

- Teriparatida: estudos prévios relataram diminuição das novas fraturas vertebrais e não vertebrais com aumento na DMO vertebral, femoral e total em mulheres. A dose recomendada pela FDA é de 20 µg SC 1 vez/dia na coxa ou no abdome. A duração da terapia é limitada a 2 anos em virtude do desenvolvimento de osteossarcoma em ratos quando aplicada em períodos maiores. A American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) recomenda tratamento com um agente antirreabsortivo imediatamente após a teriparatida para evitar o declínio da densidade óssea
- Abaloparatida: aprovada pela FDA em abril de 2017, é indicada para casos de tratamento de osteoporose em mulheres com alto risco de fratura. Em ensaio clínico prévio, reduziu a incidência de nova fratura vertebral em 86% durante um período de 18 meses e reduziu risco de fratura não vertebral em 43% dos casos. A dose recomendada é de 80 µg SC 1 vez/dia, a ser aplicada em região perumbilical. A duração da terapia também é limitada a 2 anos em decorrência do desenvolvimento de osteossarcoma em ratos; no entanto, a possível vantagem do abaloparatida sobre a teriparatida é o custo.

As reações adversas mais comuns dos anabólicos são: tontura, náuseas, cefaleia, palpitações, fadiga, dor abdominal superior e vertigem. A abaloparatida traz um risco adicional de hipotensão ortostática, hipercalcemia e urolitíase em relação à teriparatida.

Os anabólicos devem ser evitados em doença óssea de Paget, elevações inexplicáveis da fosfatase alcalina, radioterapia esquelética prévia, malignidade óssea primária ou metastática e distúrbios hipercalcêmicos, como hiperparatireoidismo primário.

Moduladores seletivos do receptor de estrogênio | Raloxifeno

Exibe dupla propriedade agonista e antagonista em vias estrogênicas, atuando como um agonista estrogênico no osso (diminuindo reabsorção óssea e renovação óssea), mas também apresentando atividade antagonista de estrogênio na mama e no útero.

O raloxifeno é administrado em doses de 60 mg/dia, independentemente dos alimentos. Os principais efeitos adversos são:

- Sangramento vaginal e fogacho
- Agravamento da hipertrigliceridemia preexistente
- Tromboembolismo venoso
- AVE (especificamente em mulheres com doença coronariana documentada ou em risco aumentado de eventos coronarianos)
- Doença cardiovascular.

A AACE recomenda o raloxifeno como terapia de primeira linha para pacientes que apresentam riscos reduzidos de fratura na coluna. Seu uso pode ser considerado também em mulheres com risco aumentado de fraturas vertebrais e que podem desenvolver câncer de mama. Além disso, pode ser usado como terapia antirreabsortiva mais fraca para pacientes de alto risco durante a pausa dos bisfosfonatos.

Terapia de reposição hormonal

A terapia com estrogênio é aprovada pela FDA apenas para a prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas de alto risco e deve ser usada depois de todos os tratamentos osteoporóticos não estrogênicos terem sido considerados inadequados.

Estudos que avaliaram a eficácia da terapia de reposição hormonal (TRH) demonstraram redução estatisticamente significativa das fraturas por fragilidade, no entanto relataram um aumento no risco de eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC), tromboembolismo venoso e câncer de mama invasivo em grupos que fizeram o tratamento.

Terapias emergentes

Romosozumabe

Anticorpo monoclonal humanizado que inibe a esclerostina. Em ensaios prévios, pacientes que receberam romosozumabe apresentaram risco 73% menor de nova fratura vertebral aos 12 meses em comparação a

placebo; no entanto, não houve diferença significativa no risco de fratura não vertebral aos 24 meses.

Romosozumabe aumentou a DMO em coluna lombar, quadril total e colo do fêmur. Em julho de 2017, a FDA rejeitou a aprovação do medicamento para tratamento da osteoporose, em virtude de uma maior taxa de eventos cardiovasculares adversos graves em comparação ao alendronato. Todavia, a AMGEN e a UCB estão agrupando dados de fase final e refinando sua aplicação para mostrar que o medicamento tem um perfil positivo de risco-benefício.

Outros anticorpos monoclonais antiesclerostina têm sido desenvolvidos e testados, como blosozumab e BPS804.

Odanacatibe

Inibidor seletivo da CatK, uma protease liberada pelos osteoclastos para promover a degradação do colágeno em ossos. Em 2016, a Merck descontinuou a pesquisa já que o fármaco apresentou um risco aumentado de AVC.

Lasofoxifeno

O lasofoxifeno (Sermonix®) é um SERM de terceira geração. Em ensaio clínico prévio, o grupo que recebeu a dose clinicamente aprovada (0,5 mg/dia) demonstrou redução relativa do risco de 42% e 24% em fraturas vertebrais e fraturas não vertebrais, respectivamente. Descobriu-se também que a terapia estava associada a reduções no risco de câncer de mama, doença coronariana e AVC. O lasofoxifeno é aprovado para tratamento da osteoporose na Europa, mas a aprovação está pendente nos EUA.

MONITORAMENTO DE RESPOSTA

Monitorar a resposta à terapia é importante para identificar pacientes que podem necessitar de uma mudança no esquema de tratamento (até 18% das mulheres que usam alendronato continuam a perder massa óssea), embora não haja consenso sobre uma abordagem ideal a despeito das várias existentes.

O monitoramento com biomarcadores de remodelação óssea, apesar de não dever ser solicitado de rotina, constitui uma opção adicional para pacientes que apresentam condições capazes de interferir na absorção ou eficácia do medicamento, como ressecções do intestino delgado ou outros tipos de má-absorção. Nesses pacientes, realizar a dosagem sérica do telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo 1 (CTX) antes e 3 a 6 meses após o início do bifosfonato ou da outra terapia antirreabsortiva. Uma diminuição de pelo menos 30% do CTX sérico fornece evidências de conformidade e eficácia do medicamento, critério que tem boa correlação com a estabilidade ou a melhora da densidade óssea. Embora a redução não satisfatória do CTX possa não indicar necessariamente falha no tratamento, deve levar a questionar a adesão ou a má-absorção (geralmente relacionada com um intervalo de tempo insuficiente entre a ingestão de fármacos e a ingestão de alimentos). De maneira semelhante, biomarcadores de formação óssea, como o P1NP, podem ser utilizados para a análise da formação óssea.

O controle densitométrico deverá ser realizado conforme apontado no tópico “Monitoramento da densitometria óssea”, para o qual se analisa a variação percentual da DMO da coluna lombar e do fêmur total em relação a exames prévios realizados no mesmo aparelho e com a mesma técnica. Na análise comparativa, a piora densitométrica que define falha terapêutica é determinada por uma perda maior que a mínima variação significativa (MVS) do aparelho em questão; caso esse valor não esteja disponível, extrapola-se esse limiar como um padrão de 5%. Assim, perdas superiores a 5% da massa óssea em densitometrias subsequentes devem suscitar a troca da terapêutica, caso esta tenha sido feita de modo adequado e por tempo suficiente para efeito. Outro critério definido para falha terapêutica após o primeiro ano do tratamento instituído refere-se à fratura por fragilidade em vigência da medicação, motivo que leva à necessidade de radiografias de coluna torácica e lombar periódicas para monitoramento em adição às densitometrias.

BIBLIOGRAFIA

- Radominski SC, Bernardo W, Paula AP de, Albergaria B-H, Moreira C, Fernandes CE et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa; Rev Bras Reumatol. 2017;57(S2):S45-S466.
- Rosen HN. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. UpToDate, nov. 2018.
- Rosen HN. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. UpToDate Inc., nov. 2018.
- Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK et al. Osteoporosis: a review of treatment options. P T. 2018;43(2):92-104.
- Vasconcelos JTS. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia da Associação Médica Brasileira. Barueri: Manole; 2019.
- Yu EM. Screening for osteoporosis. UpToDate Inc., nov. 2018.

Parte 4

Dermatologia

31

Afecções Bacterianas, Fúngicas e Virais da Pele

Rodrigo Gomes Alves • Heloísa Silva de Avó •
Marilia M. Ogawa

INFECÇÕES BACTERIANAS

Impetigo

Trata-se de uma infecção piogênica superficial contagiosa que se manifesta de duas formas:

- Impetigo bolhoso: causado por *Staphylococcus aureus*
- Impetigo não bolhoso: causado por estafilococos ou estreptococos do grupo A.

Qualquer área do corpo pode ser atingida pelas lesões, embora face e extremidades sejam as mais afetadas (Figura 31.1). Acomete mais frequentemente crianças de 2 a 5 anos e tem como fatores de risco higiene precária e aglomerações.

Em relação à fisiopatologia do impetigo estreptocócico, é necessária colonização da pele, seguida de lesão de continuidade, que possibilita a infecção cutânea e o aparecimento das lesões. Já no impetigo estafilocócico, ocorre colonização da mucosa nasal seguida de contaminação da pele e surgimento de lesões cutâneas.

Clinicamente, o impetigo inicia-se como mácula eritematosa que se transforma em vesicopápula (não bolhoso) ou em bolha (bolhoso), ambas lesões superficiais, flácidas, purulentas, que se rompem facilmente, deixando erosões recobertas por crostas melicéricas, características do impetigo. Eritema perilesional e linfadenopatia regional podem estar associados.



Figura 31.1 Impetigo bacteriano em face.

O diagnóstico é clínico, utilizando-se excepcionalmente bacterioscopia e cultura para identificação do agente causal. Os diagnósticos diferenciais incluem micoses superficiais, nas formas comclareamento central (impetigo anular), e herpes simples, quando há agrupamento de vesicobolhas.

O tratamento é feito com limpeza e remoção das crostas. Antibióticos tópicos, como mupiroicina ou ácido fusídico (2 vezes/dia), podem ser usados até o desaparecimento das lesões. No caso de lesões disseminadas, é conveniente administrar antibióticos via sistêmica, como penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas e seus derivados ou macrolídeos. Os casos não complicados se curam sem deixar sequelas. A complicação mais grave possível consiste em glomerulonefrite nos casos de impetigo estreptocócico.

Foliculite bacteriana

Inflamação da porção superficial ou profunda do folículo piloso, manifesta-se por meio de pústulas ou pápulas restritas aos folículos, com base eritematosa, agrupadas ou esparsas, por vezes pruriginosas e dolorosas, podendo provocar linfadenite regional dolorosa. Pode afetar qualquer área que contenha folículos pilosos, mas frequentemente envolve face, tórax, dorso e nádegas (Figuras 31.2 e 31.3). Entre os fatores de risco, é possível citar a raspagem ou a depilação dos pelos, hiper-hidrose, oclusão, glicocorticoides tópicos, curso prolongado de antibióticos e exposição a piscinas ou banheiras.

O agente mais comum da foliculite bacteriana é o *S. aureus*. As bactérias Gram-negativas também podem fazer parte da etiologia, principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, nos casos de banho em água contaminada, ou *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Proteus*, quando há história de uso prolongado de antibióticos orais. Em geral, dados clínicos e a ectoscopia são suficientes para o diagnóstico e o tratamento empírico contra *S. aureus*, quando não há substrato para pensar em outros agentes. Todavia, em casos refratários ao tratamento empírico ou naqueles atípicos, pode-se lançar mão da cultura ou da coloração de Gram do conteúdo das lesões.

Nos casos brandos, o tratamento pode ser feito com agentes tópicos, como administração de mupirocina ou clindamicina até a resolução das lesões. Nos casos com resposta insatisfatória aos agentes tópicos, ou, nos mais exuberantes, pode-se usar penicilinas ou cefalexina por 7 a 10 dias nas doses de 250 a 500 mg a cada 6 h. Se houver indícios de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), as opções são 7 a 10 dias de sulfametoxazol-trimetoprima ou clindamicina. As infecções por Gram-negativos costumam ser autolimitadas, resolvendo-se espontaneamente apenas com boa higiene local. Em imunossuprimidos, pode-se usar ciprofloxacino 250 a 750 mg até a resolução.

Furúnculo e antraz

Infecção estafilocócica do folículo piloso e da glândula sebácea anexa, que os destrói e deixa cicatriz. Surge principalmente em pescoço, axilas, pernas, coxas e nádegas, pois são áreas pilosas mais sujeitas a atrito e sudorese intensa (Figura 31.4). Embora não se saiba a causa predisponente para furunculose na maior parte dos casos, sabe-se que imunossupressão facilita seu aparecimento.



Figura 31.2 Foliculite bacteriana em região lombar.



Figura 31.3 Foliculite em região de barba.

O furúnculo inicia-se como pústula folicular ou nódulo profundo com sinais flogísticos (eritema, calor local e dor) e evolui para liqueficação e drenagem, via folículo piloso, do carneão (tecido necrosado que ocupa o centro do furúnculo). Quando diversos folículos pilosos contíguos são acometidos e confluem, surge o antraz (conjunto de furúnculos), que se caracteriza por placa eritematosa, dolorosa, com aumento de temperatura e múltiplos pontos purulentos de drenagem.

Tanto no furúnculo quanto no antraz, além de antibioticoterapia, deve-se fazer drenagem da lesão. Na maioria dos casos, a antibioticoterapia tópica é suficiente. Em casos de furunculose extensa, recorrente ou refratária à terapia tópica, agentes sistêmicos estão indicados por 7 a 10 dias.

Eritrasma

Causado pelo bacilo Gram-positivo *Corynebacterium minutissimum*, trata-se de uma infecção superficial da pele favorecida por oclusão, diabetes, obesidade, hiperidrose e hábitos que propiciem microclima cutâneo úmido. O agente em questão se prolifera nas camadas superiores do estrato córneo, com preferência pelas regiões de dobras, como axilas (Figura 31.5), dobras inguinais e membranas interdigitais, formando placas assintomáticas ou pruriginosas, castanhas ou rosadas, que evoluem para placas escurecidas. Quando acomete os interdígitos, apresenta-se com descamação e maceração (Figura 31.6); já em outras regiões, mostra-se como uma lesão bem delimitada.

O diagnóstico é facilitado pelo exame com lâmpada de Wood, que mostra fluorescência vermelho-coral das lesões em decorrência da produção de porfirinas pelo bacilo. Preparações de KOH negativas para fungo ajudam no diagnóstico, porém é comum a coexistência de dermatófitos e *Candida spp*. As formas localizadas respondem bem à terapia tópica com ácido fusídico a 2%, loção de clindamicina ou eritromicina 2 vezes/dia durante 2 a 3 semanas. Já as formas extensas podem necessitar de antibioticoterapia oral com dose única de 1 g de claritromicina ou 14 dias de eritromicina 250 mg a cada 6 h. Vale lembrar que medidas para evitar umidade e oclusão também fazem parte do tratamento e da prevenção de recorrência.



Figura 31.4 Furunculose.



Figura 31.5 Eritrasma em região axilar.



Figura 31.6 Eritrasma interdi-gital.

Queratólise plantar

Também conhecida como queratólise punctata ou queratólise anular, compreende uma afecção do estrato córneo causada principalmente pelo *Kytococcus sedentarius* e caracterizada por pequenas depressões crateriformes individualizadas (1 a 7 mm) ou coalescentes em regiões palmoplantares (Figura 31.7), que podem estar associadas a mau odor. Essas depressões são formadas pela degradação de queratina por proteases produzidas pelas bactérias, e o mau cheiro por compostos de enxofre. O quadro pouco inflamatório, por vezes assintomático, está associado a hiperidrose ou outras situações de umidade.

O diagnóstico é clínico, o exame com lâmpada de Wood é negativo e, às vezes, pode ser confundido com verrugas plantares ou tinta dos pés. O tratamento em geral é bem-sucedido com uso tópico de clindamicina, eritromicina, mupirocina ou, ainda, ácido fusídico, sempre em associação a medidas para modificações do microclima das partes acometidas (tratamento de hiperidrose, uso de sapatos abertos) e higiene adequada.

Micobacterioses atípicas

Trata-se de doenças causadas por diversas micobactérias que não sejam da tuberculose e da hanseníase que podem ocorrer tanto em indivíduos imunocompetentes quanto em imunocomprometidos. A partir dos anos 1980, com a epidemia da AIDS, houve um aumento da ocorrência das infecções por micobactérias.

As micobactérias são encontradas em diversos reservatórios: peixes (*M. marinum*); aves (*M. avium*); bovinos (*M. kansasi*); solo (*M. fortuitum*); água e locais úmidos (*M. chelonae*, *M. scrofulaceum*). Apresentam resistência natural a grandes variações de temperatura, pH e salinidade, podendo se manifestar de variadas formas clínicas, disseminadas ou localizadas.

As espécies comumente associadas a doenças de pele e subcutâneo são *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* e *M. abscessus*. Em geral, a apresentação cutânea localizada caracteriza-se por lesões inflamatórias, papulares, nodulares, úlcero-crostosas ou verrucosas que surgem no local de inoculação dos bacilos na pele após um trau-ma (Figura 31.8). Em outras micobactérias atípicas, como *M. avium – intracellulare*, que acomete em especial pacientes imunocomprometidos, o envolvimento cutâneo não é comum e a manifestação mais frequente compreende a forma disseminada.

A micobacteriose atípica pode ser diagnosticada por baciloscoopia com coloração de Ziehl-Neelsen, cultura para micobactéria ou exame anatomo-patológico. À histologia, é possível observar granuloma tuberculoide com células epitelioides, conforme a resposta imune celular do hospedeiro. Com a coloração de Fite-Faraco, pode-se diferenciar os bacilos atípicos dos da hanseníase, que formam globias, e dos da tuberculose, mais curtos. Atualmente, a identificação molecular tem auxiliado o diagnóstico das micobacterioses em virtude da acurácia e da rapidez, sendo a identificação das espécies fundamental para o tratamento adequado.



Figura 31.7 Queratólise plantar.



Figura 31.8 Micobacteriose atípica.

O tratamento é feito com a associação da exérese cirúrgica da lesão à antibioticoterapia sistêmica. Cada micobactéria dispõe de uma terapia antibiótica específica, podendo durar de 1 a 6 meses. Quando não se conseguir identificar o agente causal, o tratamento pode ser iniciado com a associação de claritromicina com amicacina ou claritromicina com ciprofloxacino.

Tuberculose cutânea

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é um problema de saúde pública mundial, com cerca de 2 bilhões de pessoas infectadas no mundo. O Brasil faz parte dos 22 países que concentram 80% da carga mundial de tuberculose. Assim, apesar de o acometimento cutâneo pela tuberculose ocorrer apenas em cerca de 1 a 2% dos casos dessa condição, pode ser comum de acordo com a incidência local. A apresentação da doença é influenciada por diversos fatores, como competência da imunidade celular do hospedeiro, virulência da cepa, sensibilização prévia e modo de infecção, que determinam as seguintes formas da doença:

- Tuberculose verrucosa cutânea (forma mais comum) e cancro tuberculosos são causados pela inoculação direta da micobactéria. A diferença reside no fato de a primeira ocorre em indivíduo com contato prévio e imunidade ativa e a segunda, em indivíduos sem contato prévio e, portanto, sem imunidade específica. A tuberculose verrucosa cutânea acomete principalmente as extremidades, iniciando-se como uma pequena verruga, indolor, com borda pouco inflamatória, com crescimento lento, formando uma placa hiperceratótica marrom avermelhada, eventualmente com drenagem espontânea de secreção. Já o cancro tuberculoso surge como uma pápula que evolui para uma úlcera indolor, com base granulosa e que vai se tornando cada vez mais endurecida, com crostas, associada a linfadenopatia regional
- Escrofuloderma e tuberculose orificial são manifestações cutâneas de doença interna ativa, sendo oriundos, respectivamente, da disseminação por contiguidade de linfonodos, ossos ou articulações acometidos e da autoinoculação em mucosa de micobactérias advindas do pulmão ou do intestino. O escrofuloderma se inicia como um nódulo subcutâneo profundo semelhante a um abscesso frio, que fistuliza para a pele. Já a tuberculose orificial apresenta-se como uma pápula eritemato-edematoso que ulcera na região periorificial, principalmente na língua, dolorosa, com certa resistência ao tratamento e à resolução espontânea
- O lúpus vulgar ocorre em indivíduos previamente sensibilizados com reação de hipersensibilidade retardada fortemente positiva para tuberculina, embora possa surgir secundariamente à tuberculose verrucosa cutânea, ao escrofuloderma ou à inoculação de BCG. Acomete principalmente as mulheres, com preferência por região de cabeça e pescoço, situação em que uma placa marrom-avermelhada de superfície lisa ou pouco descamativa se expande, deixando uma cicatriz central. Quando acomete nariz ou orelha, pode causar destruição de tecido cartilaginoso com comprometimento estético importante.

Além das formas de tuberculose cutânea já citadas, existem, ainda, as tubercúlides, manifestações cutâneas decorrentes de reações imunes por disseminação hematogênica do *M. tuberculosis* (ou抗ígenos) a partir de um local primário, que podem ser divididas em:

- Tubercúlide papulonecrótica: papulopústulas localizadas especialmente nas superfícies extensoras dos braços, das pernas e nádegas, sobretudo em crianças e jovens
- Líquen scrofulosorum: caracteriza-se por pápulas liquenoides assintomáticas no tronco
- Eritema indurado de Bazin: predominante em mulheres, caracteriza-se por nódulos eritematovioláceos dolorosos em membros inferiores.

O diagnóstico de tuberculose cutânea inclui teste para identificar contato prévio com tuberculose (teste tuberculínico ou ensaios de liberação de interferona-gama) e isolamento de *M. tuberculosis* por cultura ou reação em cadeia da polimerase (PCR). O tratamento do quadro cutâneo é o mesmo para tuberculose pulmonar, com a ressalva de que os quadros de tuberculose verrucosa cutis podem ser tratados cirurgicamente.

INFECÇÕES FÚNGICAS

Micoses superficiais

Existem diferentes tipos de fungos responsáveis pelas micoses superficiais, como os dermatófitos, os principais agentes etiológicos, que são fungos filamentosos de diversos gêneros (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*), que requerem queratina para o crescimento e, por isso, são encontrados em cabelos, pelos e unhas. As dermatofitoses ou tinhos surgem, em geral, no pé, no corpo, no couro cabeludo, na unha e crural.

Além das dermatofitoses, a pitiríase versicolor, a tinha negra, a piedra preta e a piedra branca são representantes das micoses superficiais.

Dermatofitoses

Também conhecidas como “tinha”, formam um grupo de afecções causadas principalmente pelos dermatófitos dos gêneros *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*. Esses fungos filamentosos nutrem-se da queratina da pele, das unhas e dos cabelos e manifestam-se clinicamente de diversas formas, muitas vezes subdivididas de acordo com a região acometida: tinha do pé, da mão (Figura 31.9), da face, do corpo, crural (Figura 31.10), do couro cabeludo e da barba. São transmitidos por contato direto com o agente oriundo da natureza e de animais, autoinoculação, contato interpessoal ou com fômites. O diagnóstico é clínico, mas preparados com KOH demonstrando hifas o reforçam. Por vezes, a dermatofite pode constituir uma facilitadora para infecções bacterianas, motivo pelo qual deve ser buscada ativamente quando o quadro bacteriano compreender a queixa principal.

A tinha do pé acomete principalmente a membrana entre o quarto e o quinto dedo causando prurido, erosões eritematosas e fissuras capazes de provocar dor. Pode se estender para além da região entre os dedos, acometendo grande parte dos pés e das unhas e, também, se associar a infecções bacterianas primárias, como eritrema, ou secundárias (*S. aureus* ou *Pseudomonas* spp.), levando a um quadro inflamatório mais importante, com ocorrência de bolhas.

A tinha da mão, da face, do corpo e a crural apresentam-se de forma similar, como uma placa eritematosa, pruriginosa, circular e de crescimento centrífugo, única ou múltipla, podendo coalescer formando placas com bordas serpiginosas e resolução central. As lesões costumam ter bordas ativas, sobrelevadas, bem delimitadas e, eventualmente, com pequenas vesículas esparsas. Se houver tratamento prévio com corticosteroides tópicos, pode-se desenvolver um quadro conhecido como tinha incógnita, na qual há inflamação mais intensa, com coloração vermelho-escura ou violácea com pápulas ou pústulas dentro da área acometida.



Figura 31.9 Onicomicose.



Figura 31.10 Tinha crural.

A tinha das unhas ou onicomicose tem também como principal agente etiológico os dermatófitos, sendo classificada em quatro formas clínicas: distal e lateral; branca superficial; subungueal proximal e distrófica total. A lesão geralmente inicia-se da forma distal/lateral e evolui para forma distrófica total.

As micoses superficiais podem ser diagnosticadas pelo exame micológico direto com KOH 10 e tratadas com diversos agentes tópicos, como imidazólicos (clotrimazol, miconazol, cetoconazol), alilaminas (terbinafina) e cicloprixolamina. Vale lembrar que a nistatina tópica não é efetiva na dermatofitose. A terapia oral pode ser usada em casos extensos e naqueles de onicomicose com acometimento da matriz ungueal, nos quais se pode escolher terbinafina 250 mg/dia durante 1 a 2 semanas ou itraconazol 200 mg/dia durante 1 semana, ou, ainda, fluconazol 150 a 200 mg/semana por 2 a 4 semanas.

A tinha do couro cabeludo afeta principalmente as crianças e é transmitida principalmente via interpessoal ou por contato com animais. O quadro clínico é diverso, indo desde leve descamação do couro cabeludo até placas purulentas com alopecia cicatricial. A tinha do couro cabeludo provoca quebra da haste capilar, promovendo alopecia circular com fundo descamativo e cabelos tonsurados (hastes quebradas na base). Pode haver linfadenopatia cervical e retroauricular. Nos casos em que a resposta do hospedeiro é exacerbada, geralmente nas dermatofitoses de causa zoofílica, pode haver um quadro conhecido como kerion, no qual se formam placas inflamadas com drenagem de conteúdo purulento eventualmente levando à alopecia cicatricial.

Além do quadro clínico, o micológico direto e a cultura são importantes para direcionar o tratamento. Se o fungo for zoofílico, deve-se tratar o animal e, se de origem antropofílica, evitar a disseminação da doença. O diagnóstico também é clínico, corroborado por fungo em preparados com KOH. O tratamento deve ser via oral (VO) com dose única diária de griseofulvina 20 a 25 mg/kg (ou 500 mg em adultos) por 6 a 12 semanas ou terbinafina em dose única diária por 4 a 6 semanas de 62,5 mg (entre 10 e 20 kg), 125 mg (entre 20 e 40 kg) ou 250 mg (para pacientes com mais de 40 kg).

Candidíase superficial

Infecção causada pelo fungo do gênero *Candida* spp., tem potencial de disseminação e complicações sistêmicas em indivíduos imunodeprimidos. Pode causar diversas doenças, como balanite, vulvovaginite, estomatite (Figura 31.11), queilitis angular, intertrigo, paroníquia e onicomicose (forma distrófica total), e é diagnosticada por cultura para caracterizar a espécie ou exame micológico direto com KOH a 10%, em que se pode visualizar leveduras com brotamento em base estreita, pseudo-hifas e/ou hifas verdadeiras. O tratamento local da candidíase cutânea pode ser feito com nistatina e azólicos.

Pitiríase versicolor

Outra infecção do estrato córneo que, ao contrário das tinhas, não é causada por dermatófitos, e sim por proliferação excessiva da forma miceliana de *Malassezia furfur*, uma levedura lipofílica que normalmente reside nos folículos pilosos e na queratina da pele. Condições de calor, umidade e oleosidade da pele favorecem a instalação da doença, mas imunossupressão, desnutrição e uso de anticoncepcionais orais podem estar associados. O fungo produz um ácido que atua sobre os melanócitos, barrando parte da luz que atinge a pele e, ainda, levando a inflamação local leve e discromias, características clássicas da doença (Figura 31.12).

Com tropismo para áreas de maior oleosidade cutânea, acomete principalmente a parte superior do tronco, os braços, o pescoço e o abdome nos adultos, e, em crianças, principalmente a face. Apresenta-se como máculas arredondadas, individualizadas ou coalescentes, bem delimitadas, com descamação fina e tendência à hipopigmentação em pessoas de pele clara e à hiperpigmentação naquelas de pele mais escura. Novamente, o diagnóstico é clínico, corroborado por leveduras arredondadas e pseudo-hifas alongadas em um aspecto conhecido como “espaguete com almôndegas” em preparados com KOH e uma fluorescência azul-esverdeada das escamas ao exame com lâmpada de Wood.



Figura 31.11 Candidíase oral.



Figura 31.12 Pitiríase versicolor.

O tratamento costuma ser bem-sucedido com sulfeto de selênio a 2,5%, cetoconazol a 1 ou 2% ou terbinafina a 1% por até 4 semanas, podendo haver discromias residuais que chegam a demorar meses para se resolver. A terapia oral fica reservada para casos extensos ou que não responderam à terapia tópica, casos em que se pode usar dose única diária de itraconazol 200 mg por 5 dias ou dose única semanal de fluconazol 300 mg por 2 semanas.

DOENÇAS VIRAIS

Herpes-vírus simples

Trata-se de vírus-DNA não eliminado após recuperação clínica e que persiste latente no gânglio do nervo sensorial após a primoinfecção. Quando reativado, sob condições específicas como imunodepressão, o vírus migra pelo nervo periférico à pele/mucosa e produz a erupção do herpes simples recidivante.

Existem dois tipos de HSV – 1 e 2 –, o primeiro mais relacionado com infecções orais/periorais, cuja primoinfecção ocorre principalmente na infância, e o segundo mais associado a infecções genitais, cuja primoinfecção costuma se dar após a puberdade (Figura 31.13), embora essas regras não sejam absolutas.

O quadro clínico das lesões por HSV consiste em vesículas agrupadas sobre base eritematosa, que podem ser precedidas por prurido ou ardor local e que evoluem para ulceração. Podem ser acompanhadas de adenomegalia regional, sem sintomas gerais. Em exame citológico, é possível visualizar células multinucleadas e, na imuno-histoquímica, partículas virais. Sorologia é útil somente em casos de primoinfecção.



Figura 31.13 Herpes simples genital.

Quadros leves não necessitam de tratamento. Infecções primárias, recorrentes e complicadas respondem ao aciclovir 200 mg, 5 vezes/dia, por 5 dias.

Papilomavírus humano

Corresponde a vírus-DNA que causa proliferação celular do epitélio escamoso, clinicamente representado como verrugas, lesões que podem surgir em diversas localizações de pele e mucosa e que são transmitidas por contato direto ou indireto, geralmente assintomáticas. Na pele, surgem como pápulas amareladas, endurecidas, de tamanhos variados (Figura 31.14). Na mucosa da região anogenital, as lesões são denominadas condiloma acuminado e caracterizam-se por lesões vegetantes, únicas ou múltiplas. O diagnóstico é essencialmente clínico.

Eventualmente, a confirmação histopatológica pode ser necessária, quando se observam lesões papilomatosas com vacuolização do citoplasma e atipias nucleares. Técnicas de PCR estão indicadas quando há possibilidade de transformação maligna, principalmente em verrugas genitais. O tratamento corresponde à destruição da verruga, por cauterização química e elétrica, crioterapia com nitrogênio, exérese cirúrgica etc., embora nenhum método seja totalmente eficaz e sua escolha deva levar em consideração a localização das lesões, a experiência do médico, a idade e a condição imunológica do paciente.

Molusco contagioso

Infecção localizada e autolimitada da epiderme e infundíbulo do folículo piloso causada pelo vírus *molluscum contagiosum* (VMC) da família dos Poxvírus, acomete principalmente crianças e imunocomprometidos, mas também adultos saudáveis. O vírus é transmitido por contato, fômites, autoinoculação ou, ainda, por exposição a piscinas contaminadas, com período de incubação de 2 a 4 semanas. Apresenta-se como nódulos ovais, com umbilicação ou depressão central, únicos ou múltiplos, solitários ou confluentes, acometendo principalmente tórax, axilas e outras regiões de dobras (Figura 31.15), pouparo a palma das mãos e a sola dos pés. Pode se manifestar também em região perigenital quando transmitido via contato sexual. As lesões podem estar cercadas por halo de hiperemia, que significam resposta inflamatória local e maior possibilidade de resolução espontânea ou, pelo menos, estabilização das lesões.

O diagnóstico é clínico, ainda que infecções fúngicas disseminadas consigam simular algumas lesões do molusco em pacientes imunodeprimidos. Nesses casos ou em apresentações atípicas, pode-se lançar mão da biopsia, em que se observam células epidérmicas com corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos volumosos que confirmam o diagnóstico de molusco contagioso. O tratamento pode ser dispensável pela taxa de resolução espontânea de cerca de 50% em crianças em 1 ano, porém lesões genitais devem ser sempre tratadas pela chance de transmissão sexual. Pode-se utilizar métodos mecânicos, como curetagem, criocirurgia e eletrodisssecção, ou químicos, como aplicação de ácido tricloroacético.



Figura 31.14 Verruga vulgar.



Figura 31.15 Molusco contagioso em região umbilical.

BIBLIOGRAFIA

- Allen S, Christmas TI, McKinney W, Parr D, Oliver GF. The Auckland skin clinic tinea pedis and erythrasma study. *N Z Med J*. 1990;103(896):391-3.
- Basdag H, Rainer BM, Cohen BA. Molluscum contagiosum: to treat or not to treat? Experience with 170 children in an outpatient clinic setting in the northeastern United States. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(3):353-7.
- Böer A, Herder N, Winter K, Falk T. Herpes folliculitis: clinical, histopathological, and molecular pathologic observations. *Br J Dermatol*. 2006;154(4):743-6.
- Bologna J, Jorizzo JLS, Julie V, editores. *Dermatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
- Borelli D, Jacobs PH, Nall L. Tinea versicolor: epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(2 Pt 1):300-5. Review.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Plano Estratégico para o Controle da Tuberculose*: Brasil 2007-2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
- Braue A, Ross G, Varigos G, Kelly H. Epidemiology and impact of childhood molluscum contagiosum: a case series and critical review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(4):287-94.
- Chodkiewicz HM, Cohen PR. Erythrasma: successful treatment after single-dose clarithromycin. *Int J Dermatol*. 2013;52(4):516-8.
- Cole GW, Stricklin G. A comparison of a new oral antifungal, terbinafine, with griseofulvin as therapy for tinea corporis. *Arch Dermatol*. 1989;125(11):1537-9.
- Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016;387(10024):1211-26.
- Dohil MA, Lin P, Lee J, Lucky AW, Paller AS, Eichenfield LF. The epidemiology of molluscum contagiosum in children. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):47-54.
- El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Burgess H, Doney L, Stuart B et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD009992.
- Elston DM. Demodex mites: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(5):502-4.
- Fernández-Crehuet P, Ruiz-Villaverde R. Pitted keratolysis: an infective cause of foot odour. *CMAJ*. 2015;187(7) 519.
- Güleç AT, Demirbilek M, Seçkin D, Can F, Saray Y, Sarifakioğlu E, Haberal M. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):187-92.

- Gupta AK, Cooper EA. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. *Mycopathologia*. 2008;166(5-6):353-67.
- Hafez M, el-Shamy S. Genetic susceptibility in pityriasis versicolor. *Dermatologica*. 1985;171(2):86-8.
- Handog EB, Gabriel TG, Pineda RT. Management of cutaneous tuberculosis. *Dermatol Ther*. 2008;21(3):154-61.
- He SM, Du WD, Yang S, Zhou SM, Li W, Wang J et al. The genetic epidemiology of tinea versicolor in China. *Mycoses*. 2008;51(1):55-62.
- Holdiness MR. Management of cutaneous erythrasma. *Drugs*. 2002;62(8):1131-41.
- Leeming JP, Sansom JE, Burton JL. Susceptibility of *Malassezia furfur* subgroups to terbinafine. *Br J Dermatol*. 1997;137(5):764-7.
- Longshaw CM, Wright JD, Farrell AM, Holland KT. *Kytococcus sedentarius*, the organism associated with pitted keratolysis, produces two keratin-degrading enzymes. *J Appl Microbiol* 2002;93(5):810-6.
- Lopez FA, Lartchenko S. Skin and soft tissue infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(4):759-72, v-vi.
- Luelmo-Aguilar J, Santandreu MS. Folliculitis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(5):301-10.
- MacGregor RR. Cutaneous tuberculosis. *Clin Dermatol*. 1995;13(3):245-55.
- Neubert U, Jansen T, Plewig G. Bacteriologic and immunologic aspects of Gram-negative folliculitis: a study of 46 patients. *Int J Dermatol*. 1999;38(4):270-4.
- Nordstrom KM, McGinley KJ, Cappiello L, Zechman JM, Leyden JJ. Pitted keratolysis. The role of *Micrococcus sedentarius*. *Arch Dermatol*. 1987;123(10):1320-5.
- Sampaio SAP, Rivitti EVA. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas; 2008.
- Sánchez JL, Torres VM. Double-blind efficacy study of selenium sulfide in tinea versicolor. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11(2 Pt 1):235-8.
- Shy R. Tinea corporis and tinea capitis. *Pediatr Rev*. 2007;28(5):164-74.
- Syed TA, Lundin S, Ahmad M. Topical 0.3% and 0.5% podophyllotoxin cream for self-treatment of molluscum contagiosum in males. A placebo-controlled, double-blind study. *Dermatology*. 1994;189(1):65-8.
- Wolff K, Johnson RA, Suurmond DF, Thomas B, (eds). *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology*. New York: McGraw-Hill; 2005.
- Zampella JG, Kwatra SG, Blanck J, Cohen B. Tinea in tots: cases and literature review of oral antifungal treatment of tinea capitis in children under 2 years of age. *J Pediatr*. 2017;183:12-18.e3.

Maria Cristina Arci Santos + Flavia Sternberg

INTRODUÇÃO

As alopecias se caracterizam por perda ou redução dos cabelos e/ou pelos, podendo ser sintomáticas ou não, reversíveis ou não. Neste capítulo, serão abordadas as principais alopecias não cicatriciais e cicatriciais (permanentes).

ALOPECIAS NÃO CICATRICIAIS

Alopecia androgenética

Forma de alopecia conhecida como calvície, suas alterações estão relacionadas com predisposição hereditária e fator hormonal (androgênio: di-hidrotestosterona), que levam à conversão de pelos terminais em velos e miniaturizados. A alopecia androgenética (AAG) constitui a causa mais comum de alopecia, atingindo cerca de 80% dos homens e 50% das mulheres acima dos 70 anos.

Quadro clínico e diagnóstico

AAG masculina é simétrica e progressiva, inicia-se geralmente após a puberdade e predomina na recessão temporal e frontoparietal, evoluindo até o vértex e poupança a região occipital e a retroauricular (Figura 32.1 A).

Nas mulheres, o papel dos andrógenos não é bem estabelecido, e alguns autores preferem o termo "alopecia de padrão feminino" (APF). Há rarefação/afinamento difuso dos cabelos da região superior do couro cabeludo, preservando a linha de implantação frontal (Figura 32.1 B). Às vezes, ocorre acentuação frontal da alopecia (padrão em árvore de natal).

Na AAG, a variabilidade dos fios supera 20% e círculos marrons ao redor da haste (sinal peripilar) são característicos. Também ocorre miniaturização dos fios (unidade folicular com uma a duas hastes terminais). Início precoce de AAG ou quadros graves em mulheres sugerem hiperandrogenismo, exigindo investigação com exames como testosterona livre e total, sulfato de di-hidroepiandrosterona-SDHEA e 17-hidroxiprogesterona. A biopsia do couro cabeludo está indicada quando de dúvida diagnóstica.

Tratamento

O tratamento da AAG é realizado com:

- Minoxidil (2 a 5%) solução capilar na dose de 1 ml, 2 vezes/dia, induz o crescimento capilar por prolongar a fase anágena e eliminar fios telógenos. No início do tratamento, pode ocorrer piora da queda, que se resolve espontaneamente após 4 a 6 semanas de uso. Efeitos adversos: ressecamento dos fios, irritação e dermatite de contato alérgica (rara)



Figura 32.1 A. Alopecia androgenética masculina. B. Alopecia de padrão feminino.

- Finasterida (inibidor de 5-alfarredutase tipo II) é eficaz em 90% dos homens, com repilação em 65% dos casos. Em mulheres na pós-menopausa, 2,5 a 5 mg/dia podem melhorar a APF. Dutasterida (inibidor de 5-alfarredutase tipos I e II) 0,5 mg/dia também se mostrou eficaz. Efeitos adversos: perda da libido e teratogenicidade
- Espironolactona (50 a 300 mg/dia), inibidor de aldosterona com ação antiandrogênica, reduz a queda e melhora o crescimento dos fios. Contraindicada em mulheres com risco de gestação.

O objetivo consiste em interromper a progressão da alopecia. O uso contínuo é necessário tanto para o minoxidil quanto para os inibidores de 5-alfarredutase para evitar a retomada do processo de miniaturização. Outra alternativa compreende reconstituição capilar cirúrgica pelo transplante capilar ou pela redução do couro cabeludo.

Eflúvio telógeno

Trata-se da causa mais comum de queda de cabelo. Normalmente, 90 a 95% dos folículos estão na fase anágena (crescimento) e 5 a 10% na telógena (queda), com queda de 50 a 100 fios/dia. Diante de alterações variáveis, vários fios entram simultaneamente na fase telógena, causando o eflúvio telógeno (ET; Figura 32.2). Ocorre em ambos os sexos, porém a queixa é mais relatada por mulheres e fica perceptível quando cerca de 50% dos pelos são perdidos, geralmente após 3 meses do evento desencadeador.

Entre suas múltiplas causas, estão alopecia do recém-nascido e pós-parto (fisiológicas), infecções graves, doença crônica grave, estresse psicológico, pós-operatório, hipotireoidismo e desnutrição. Fármacos como retinoides, anticoagulantes, antitireoidianos, anticonvulsivantes, metais pesados, betabloqueadores e interrupção de anticoncepcional oral também podem desencadear ET. Aproximadamente 30% dos casos são idiopáticos.

Quadro clínico e diagnóstico

Rarefação capilar em todo o couro cabeludo, podendo acometer a região pubiana e axilar, com ou sem tricodínea associada. Tração pode ser positiva (anormal) com perda de > 10% quando tracionados cerca de 50 fios. Há um aumento da queda de cabelo para 100 a 200 fios/dia.



Figura 32.2 Eflúvio telógeno.

De etiologia desconhecida, deve-se proceder com investigação direcionada: perfil tireoidiano e de ferro (ferritina deve estar acima de 60 ng/dL), hemograma, análise bioquímica e velocidade de hemossedimentação.

ET agudo geralmente dura 2 a 6 meses, seguido de repilação completa na maioria dos pacientes. História completa, incluindo tempo de início da queda, antecedente familiar, traumas, doenças recentes, uso de medicações e dieta, deve ser avaliada. Consideram-se casos persistentes (> 6 meses) crônicos, devendo ser encaminhados ao especialista para biopsia e exclusão de AAG precoce.

Tratamento

Há melhora após 2 a 3 meses da eliminação do fator causal pelo acometimento do ciclo capilar. Suplementos vitamínicos e minerais devem ser prescritos apenas se confirmada deficiência. Uso de suplementos com biotina, pantotenato de cálcio e zinco é relatado com pouca evidência.

Alopecia areata

Doença autoimune (mediada por células T) crônica e recidivamente, a alopecia areata (AA) é associada a fatores genéticos, com alto impacto na qualidade de vida dos afetados.

Quadro clínico e diagnóstico

Placas de alopecia ovais ou redondas de surgimento abrupto (Figura 32.3), com eventuais fios em “pontos de exclamação” chamados peládicos (parte distal mais larga que a proximal). Na fase ativa, a prova de tração pode ser positiva nas bordas da placa. Outras apresentações são padrão ofiásico (faixa de alopecia ao longo da região occipital e temporal), AA total (perda dos pelos de todo o couro cabeludo; Figura 32.4) e AA universal (perda total de todos os pelos do corpo). Durante a repilação, os pelos podem ser inicialmente brancos ou cinzas, com repigmentação após semanas a meses.

O quadro pode ter alterações ungueais associadas em 10% dos casos, como *pitting ungueal* (mais comum) e trauquioniquia (estrias longitudinais).

AA está associada a outras doenças (atopia, doença tireoidiana autoimune, vitiligo, doença inflamatória intestinal, síndrome poliglandular autoimune tipo 1), e, de acordo com as queixas, podem ser solicitados exames de hemograma, anticorpo antinuclear (FAN) e anticorpos antitireoidianos etc. para descartar anemias autoimunes, colagenoses e tireoidopatias. Diagnóstico diferencial inclui tinha do couro cabeludo (descamação difusa e fios quebrados), tricotilomania (TTM) e formas cicatriciais de alopecia.

Em 34 a 50% dos casos, há repilação em 1 ano, porém muitos recidivam. Quadros de AA de longa duração ou desde a infância, extensos e com história familiar apresentam pior prognóstico.



Figura 32.3 Alopecia areata em placas.

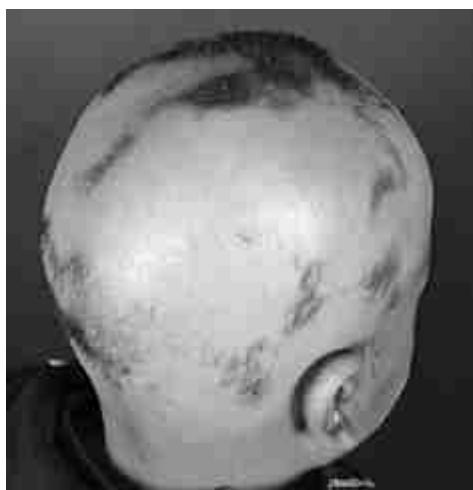


Figura 32.4 Alopecia areata total em repilação.

Tratamento

- Adultos com < 50% do couro cabeludo afetado: corticosteroide tópico e intralesional (2,5 a 5 mg/m^l de acetato de triancinolona, totalizando 10 a 15 mg a cada 4 a 8 semanas). Repilação ocorre em 2 a 4 meses na maioria dos casos
- Crianças com doença localizada: minoxidil tópico, antralina (creme 0,5 a 1% aplicada 2 vezes/dia). Imunoterapia tópica (difenciprone) e terapias combinadas são indicadas para adultos e crianças com AA difusa, conforme avaliação do especialista.

Para AA grave de início recente, a maioria responde a corticosteroides sistêmicos em altas doses, porém há recidivas. Em razão dos efeitos colaterais, deflazacort é preferível (0,5 mg/kg/dia), embora haja outras alternativas, como metotrexato, azatioprina e ciclosporina.

Tricotilomania

Arrancamento ou quebra de cabelos autoinduzida, a TTM resulta em área de alopecia perceptível (total ou em placas), sendo mais frequente em mulheres e na infância. O paciente relata ansiedade antes de tracionar os cabelos, com posterior sensação de alívio. Trauma crônico pode causar dano da estrutura folicular e alopecia cicatricial. Na clínica, observam-se áreas de alopecia com borda irregular, fios de comprimento variável e superfície áspera, acometendo principalmente couro cabeludo, mas também outras regiões da face e do corpo (occipício geralmente é poupadão). O diagnóstico pode ser realizado criando-se uma "zona de crescimento de cabelo" pela raspagem semanal de uma pequena área para mostrar que a densidade e a velocidade de repilação são normais. O diagnóstico diferencial inclui tinha da cabeça, AA e moniletrix. O tratamento envolve seguimento psicológico e farmacológico (clomipramina). N-acetilcisteína 1.200 a 2.400 mg/dia tem boa resposta para doenças compulsivas.

Alopecia de tração

Inicialmente, a perda de cabelos é reversível, porém pode ser permanente quando de tração excessiva e se mantida a longo prazo (décadas). A maior parte dos casos surge em mulheres, negras, entre 30 e 40 anos, com história de uso frequente de cabelos presos, tranças apertadas e formas físicas de alisamento. É observada rarefação capilar geralmente na região frontal e bitemporal com preservação de fios curtos na linha de implantação anterior do couro cabeludo não tracionados pelo penteado, denominado sinal da franja (Figura 32.5).



Figura 32.5 Alopecia de tração.

Deve-se orientar suspensão do ato de tracionar os cabelos. Minoxidil pode acelerar a repilação e corticosteroide tópico, reduzir a inflamação na fase aguda da alopecia de tração (AT).

ALOPECIA CICATRICIAL

Perda permanente do folículo piloso resultante da substituição da estrutura folicular por tecido conjuntivo, divide-se em primária, quando o alvo da inflamação é o folículo, ou secundária, quando decorre de outras afecções (neoplasia, tuberculose cutânea, sarcoidose, morfeia, queimadura, radiodermite) que afetam o folículo secundariamente.

Uma proposta de classificação das alopecias cicatriciais primárias baseia-se no infiltrado inflamatório predominante:

- Grupo 1 | Linfocíticas:
 - Lúpus eritematoso (LE) cutâneo crônico (não pode ser classificada como exclusivamente primária)
 - Líquen plano pilar (LPP)
 - Pseudopelada clássica (alopecia de Brocq)
 - Alopecia cicatricial centrífuga central
 - Alopecia mucinosa
 - Queratose folicular espinulosa e decalvante
- Grupo 2 | Neutrofílicas:
 - Foliculite decalvante
 - Foliculite/celulite dissecante
- Grupo 3 | Misto:
 - Foliculite (acne) queloidiana
 - Foliculite (acne) necrótica
 - Dermatose pustulosa erosiva.

Lúpus discoide é considerado uma alopecia cicatricial secundária, mas será abordado pelo diagnóstico diferencial importante dentro das alopecias linfocíticas.

Líquen plano pilar

Doença inflamatória cicatricial mais frequente em mulheres caucasianas, o LPP pode apresentar lesões na pele glabra e nas mucosas ou alterações ungueais de líquen plano.

Quadro clínico

Alopecia de início insidioso ou abrupto com prurido e hipersensibilidade frequentes. Geralmente, há vários focos de alopecia com eritema e descamação perifolicular. As bordas das placas são irregulares e pode ter pelos terminais no interior.

Alopecia frontal fibrosante é considerada por alguns uma variante do LPP, embora a clínica e a resposta terapêutica difiram. Ocorre perda capilar progressiva na linha anterior de implantação do cabelo, acompanhada comumente de alopecia de sobrancelha (Figura 32.6). Pode apresentar também pápulas foliculares no mento e na região temporal, além da perda de pelos da axila, da virilha e dos membros. O diagnóstico é confirmado pelo anatomo-patológico.

Tratamento

Apesar de alguns casos entrarem em remissão, geralmente não há interrupção completa da queda dos cabelos. Antimaláricos (hidroxicloroquina), doxiciclina e corticosteroides (tópicos, intralesionais e orais) representam opções terapêuticas.

Lúpus eritematoso discoide

Forma de LE cutâneo crônico. Na doença cutânea isolada, 50% dos casos têm lesões no couro cabeludo e a minoria desenvolve LE sistêmico.

Quadro clínico e diagnóstico

Lesões discoïdes com eritema, atrofia, dilatação dos óstios foliculares (rolhas cárneas) e alopecia, associadas a prurido e hipersensibilidade. Hipopigmentação central e hiperpigmentação periférica são comuns em negros (Figura 32.7). O diagnóstico é histológico.

Tratamento

Hidroxicloroquina e corticosteroides (tópicos, intralesionais e orais). Pode haver repilação parcial, quando de tratamento precoce. Outras opções consistem em ciclosporina, micofenolato mofetila, retinoides sistêmicos e metotrexato em baixas doses semanais.

Alopecia cicatricial centrífuga central

Doença crônica e progressiva, principal causa de alopecia cicatricial em afro-americanos e três vezes mais comum em mulheres, a ACCC inicia-se no topo do couro cabeludo (vértex/região parietal) e avança em direção centrífuga, com sinais de inflamação na borda ativa da lesão. Pode ter prurido/hipersensibilidade e alguns pelos isolados com politriquia na área de alopecia. A minoria dos casos apresenta pústulas e crostas por progressão rápida ou infecção secundária (foliculite decalvante). Geralmente, o tratamento dura anos e envolve combinação de tetraciclinas (p. ex., doxiciclina) e corticosteroide de alta potência (clobetasol). Se inflamação intensa, considerar antibiótico oral (clindamicina ou rifampicina oral 2 vezes/dia durante 10 semanas). Procedimentos químicos e físicos podem piorar a inflamação do folículo e devem ser evitados.

Foliculite decalvante

Doença inflamatória que geralmente começa no vértex com placas atróficas de alopecia, pápulas, pústulas e hiperqueratose folicular e pelos em tufo (múltiplos fios emergindo de um folículo; Figura 32.8). Pode haver dor, prurido e hipersensibilidade. São fatores relacionados infecção por *Staphylococcus aureus* e redução da imunidade celular. O tratamento consiste em antibióticos sistêmicos (dapsona, sulfametoxazol-trimetoprima ou ciprofloxacino + clindamicina). Orientar higiene local e corte curto dos cabelos.



Figura 32.6 Alopecia frontal fibrosante.



Figura 32.7 Lúpus eritematoso discoide.

Foliculite dissecante do couro cabeludo

Doença incomum que faz parte da tétrade de oclusão folicular (acne conglobata, hidradenite supurativa e cisto pilonidal), afeta mais homens jovens negros. Nódulos endurecidos inicialmente no vértex e na região occipital superior evoluem para áreas de flutuação e amolecidas que podem drenar a secreção purulenta. Geralmente, não são dolorosas, com alopecia e odor fétido. Diagnóstico diferencial inclui tinha do couro cabeludo e foliculite decalvante. O tratamento corresponde à administração de isotretinoína (0,5 a 1,5 mg/kg/dia até 4 meses após remissão clínica), além de corticosteroide intralesional, antibiótico oral e drenagem/excisão cirúrgica como possíveis opções, e inibidores de TNF-alfa em casos refratários.

Foliculite queloidiana

Forma de alopecia cicatricial mais frequente em homens negros jovens, manifesta-se por pápulas firmes, pequenas, planas e pústulas foliculares na região occipital e cervical posterior, que deixam áreas de alopecia em meio a várias lesões papulosas. Em muitos casos, as pápulas coalescem formando placas semelhantes a queloides, que podem ser dolorosas e desfigurantes (Figura 32.9). Na fase mais avançada, são possíveis fistulas e secreção purulenta. O tratamento consiste em clobetasol e doxiciclina combinados; lesões queloidianas maiores podem necessitar de infiltração com corticosteroide (triamcinolona 10 a 20 mg/ml)/abordagem cirúrgica.

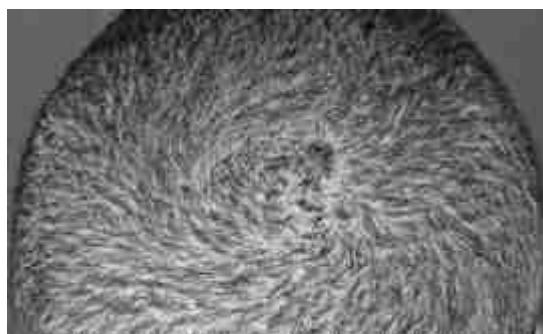


Figura 32.8 Foliculite decalvante inicial.



Figura 32.9 Foliculite queloidiana.

BIBLIOGRAFIA

- AJkhalifah A. Alopecia areata update. *Dermatol Clin.* 2013;31(1):93-108.
- Barroso, LAL, Sternberg, F, Souza, MNIF, Nunes GJB. Trichotillomania: a good response to treatment with N-acetylcysteine. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2017;92(4):537-9.
- Belda Junior W, Di Chiacchio N, Criado PR. *Tratado de dermatologia.* 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2014.
- Budde J, Tronnier H, Rahlfs VW, Frei-Kleiner S. Systemic therapy of diffuse effluvium and hair structure damage. *Hautarzt.* 1993;44:380-4.
- Callen JP. Systemic lupus erythematosus in patients with chronic cutaneous (discoid) lupus erythematosus. Clinical and laboratory findings in seventeen patients. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:278-88.
- Duke DC, Keely ML, Geffken GR, Storch EA. Trichotillomania: a current review. *Clin Psychol Rev.* 2010;30:181-93.
- Headington T. Telogen effluvium. *Arch Dermatol.* 1993;129:356-63.
- Khumalo NP, Jessop S, Gumede F, Ehrlich R. Hairdressing and the prevalence of scalp disease in African adults. *Br Dermatol.* 2007;157:981-8.
- Kligman AM. Pathologic dynamics of human hair loss. I. Telogen effluvium. *Arch Dermatol.* 1961;83:175-98.
- MacDonald A, Clark C, Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: a review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:955.
- Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:549-66.
- Mulinari-Brenner FA, Bergfeld WF. Hair loss: diagnosis and treatment. *Cleve Clin JMed.* 2003;70(8):705-12.
- Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, Price VH, Shapiro J, Sinclair R et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:103-10.
- Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, Bergfeld WF, Hordinsky MK, Roberts JL et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:301-11.
- Ong KH, Tan HL, Lai HC, Kuperan P. Accuracy of various iron parameters in the prediction of iron deficiency in an acute care hospital. *Ann Acad Med Singapore.* 2005;34(7):437-40.
- Otberg N. Primary cicatricial alopecias. *Dermatol Clin.* 2013;31:155.
- Powell JJ, Dawber RP, Gatter K. Folliculitis decalvans including tufted folliculitis: clinical, histological and therapeutic findings. *Br J Dermatol.* 1999;140:328.
- Rodrigues-Barata AR, Tosti A, Rodríguez-Pichardo A, Camacho-Martínez F. N-acetylcysteine in the treatment of trichotillomania. *Int J Trichology.* 2012;4(3):176-8.
- Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:1.
- Scerri L, Williams HC, Allen BR. Dissecting cellulitis of the scalp: response to isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1996;134:1105-8.
- Severi G, Sinclair R, Hopper JL, English DR, McCredie MR, Boyle P et al. Androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: prevalence and risk factors. *Br J Dermatol.* 2003;149:1207-13.
- Sperling LC, Sinclair RD, El Shabrawi-Caelen L. Alopecias. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatologia.* 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
- Sternberg F, Costa EB. Dermatoses do couro cabeludo. In: Atualização terapêutica – 2014/2015 – Diagnóstico e Tratamento. 25. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2014. p. 692-5.
- Sukhatme SV, Lenzy YM, Gottlieb AB. Refractory dissecting cellulitis of the scalp treated with adalimumab. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:981-3.
- Wade MS, Sinclair RD. Persistent depigmented regrowth after alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:619-20.

33 Zoodermatoses

Ana Clara Branches Simões + Mauro Y. Enokihara

ES CABIOSE

Também conhecida como sarna, o agente etiológico da escabiose é o *Sarcoptes scabiei*, variante *hominis*.

Epidemiologia

Infecção relativamente comum, pode atingir pessoas de qualquer faixa etária e nível socioeconômico, embora seja mais frequente em crianças e adultos jovens e esteja relacionada com fatores sociais.

Ciclo de vida

O *Sarcoptes scabiei*, variante *hominis*, é um ácaro castanho-claro de oito patas. A fêmea penetra na pele, após o acasalamento, e locomove-se abrindo túneis, com tempo médio de vida de 4 a 6 semanas e produção de ovos diária em torno de 1 a 4/dia, que, quando fertilizados, levam de 10 a 14 dias para atingir a fase adulta.

Transmissão

Ocorre pelo contato físico direto e prolongado, como entre parceiros sexuais e familiares. A transmissão por fômites (p. ex., roupas de cama, roupas, toalhas ou outros objetos) é menos comum. Não é transmitida por contato com animais. O parasita responsável pela infecção em animais é o *Sarcopic mange*. Reações a tais agentes são limitadas e cessam com o contato com o animal.

Quadro clínico

A doença se manifesta como uma erupção cutânea bastante pruriginosa com distribuição típica de lesões, principalmente em interdígitos, axilas, mamas, cintura pélvica, nádegas, pênis, face e pés. A manifestação típica consiste em prurido com exacerbção noturna.

Há duas formas de apresentação: a sarna clássica (Figura 33.1) e a crostosa. Na primeira, as lesões elementares são pápulas eritematosas, com formação de túneis e lesões compatíveis com infecções secundárias (p. ex., foliculite, impetigo). O prurido resulta de uma reação de hipersensibilidade tardia ao parasita, a suas fezes e ovos. Em crianças, é frequente o acometimento palmoplantar, da face e do pescoço com vesículas e vesiculopústulas, urticárias e eczematização extensa. Em homens, lesões genitais são bastante sugestivas.



Figura 33.1 Sarna clássica.

A sarna crostosa compreende uma apresentação menos comum, associada a doentes imunocomprometidos e maior carga de parasitas, clinicamente com lesões hiperqueratósicas (crostas e fissuras).

Diagnóstico

Clínico, com o exame físico das lesões e sua característica distribuição associados à história epidemiológica positiva.

Tratamento

Individualizado de acordo com a forma de apresentação e a população a ser tratada, pode ser tópico ou sistêmico, ambos efetivos.

O fármaco de escolha para tratamento tópico é a permetrina loção 5%, por sua baixa toxicidade, principalmente para gestantes e lactantes. O modo de aplicação consiste em:

- Crianças de 1 a 6 anos: aplicação única, com reaplicação após 2 a 7 dias
- A partir de 7 anos: duas aplicações com intervalo de 12 h. Repetir a aplicação em 1 semana em caso de piora do prurido.

Outras opções incluem: enxofre precipitado 5 ou 10%, manipulado em vaselina ou pasta d'água, com aplicação 1 vez/dia durante 3 dias (fármaco de escolha em lactentes); monossulfiram 33% (adultos) e 25% (crianças), benzoato de benzila 25% e deltametrina 20%, todos por via tópica (uso externo).

Para tratamento sistêmico, a medicação de escolha consiste na ivermectina. Para pacientes > 5 e > 15 kg, usar 200 µg/kg (ou 6 mg/1 comprimido a cada 30 kg) em dose única. Repetir após 1 semana quando de aumento do prurido. Está contraindicada em casos de meningite ou outras situações com alteração de barreira hematcefálica.

Após o tratamento, o prurido pode permanecer por semanas e as lesões nodulares por meses sem infecção ativa. Nessas situações, recomendam-se o uso de emolientes, anti-histamínicos e mesmo corticosteroides tópicos. Deve-se orientar o tratamento de comunicantes domiciliares.

MÍASE

Infecção cutânea causada por larvas das moscas *Cochliomyia hominivorax*, *Dermatobia hominis* e *Cordylobia anthropophaga*, popularmente conhecidas como "mosca-varejeira", "mosca-bermeira" e "mosca tumbo", respectivamente.

Classificação

A míase classifica-se em:

- Primária: invasão de tecidos sadios pelas larvas de moscas
- Secundária: depósito de ovos e desenvolvimento das larvas em mucosas de cavidades naturais (p. ex., nariz e orelha) ou ulcerações da pele.

Míase primária

A larva *Dermatobia hominis* causa a forma de míase primária mais comum no Brasil: a míase furunculoide, cuja lesão se caracteriza por um nódulo de dor variável, com orifício central e drenagem de secreção serosa (Figura 33.2). O nódulo contém a larva, que se desenvolve nesse local em um período de 30 a 70 dias. O parasita pode mover-se na lesão e exteriorizar-se. Como complicação, pode haver infecção secundária da lesão.

Míase secundária

Conforme a localização das larvas, classifica-se em:

- Miíase cutânea: a espécie envolvida é a *Cochliomyia macellaria* ou larva da "mosca-varejeira". Nessa forma, há depósito de ovos em ulcerações preexistentes na pele
- Miíase cavitária: a espécie envolvida é a *Cochliomyia hominivorox*. Há depósito de ovos e desenvolvimento de larvas em cavidades naturais (nariz, orelha, olhos)
- Miíase intestinal: transmitida pela ingestão de água e alimentos contaminados com ovos. O diagnóstico é endoscópico.

Tratamento

Na miíase primária, o tratamento consiste na retirada do parasita manualmente, com auxílio de pinças ou pela oclusão da lesão com esparadrapo, vaselina e toucinho, estimulando a saída espontânea da larva para respirar e poder pinçá-las. Na miíase secundária (cutânea e cavitária), pode-se utilizar o éter ou o nitrogênio líquido para matar as larvas antes de retirá-las.



Figura 33.2 Miíase furunculoide.

OUTRAS ZOODERMATOSES

As mais conhecidas são a larva *migrans*, a tungíase e a pediculose, apresentadas na Tabela 33.1.

Tabela 33.1 Outras zoodermatoses.

Zooodermose	Agente etiológico	Ciclo de vida	Epidemiologia	Quadro clínico		Diagnóstico	Tratamento
				Lesões características	Locais mais acometidos		
Larva <i>migrans</i>	<i>Ancylostoma brasiliensis</i> e <i>Ancylostoma caninum</i> (larvas)	Reprodução da forma adulta no intestino de cães e gatos, com eliminação de ovos pelas fezes. No homem, as larvas penetram na pele	Exposição a praias, parques ou terrenos arenosos com contato com fezes de cães e gatos Incubação: 1 a 2 semanas	Lesão linear, serpinginosa, de base eritematosa, com aproximadamente 3 mm, podendo apresentar pápula (contendo a larva) na extremidade distal	Pés, glúteos, ombros e cintura pélvica	Clínico, baseado em lesões cutâneas características e na história epidemiológica	Duração autolimitada média de semanas Sistêmico: ■ Ivermectina 0,2 mg/kg ou albeprazolam 400 µg/dia ■ Tiamoxifen 500 mg/dia cada dia por 3 dias Tópico: ■ Tiamoxifen 5% em pomada ou loção por 3 dias
Tungíase	Tunga <i>penetrans</i> (pulga)	Após a fecundação, a fêmea penetra na pele para alimentar-se do sangue do hospedeiro e produz ovos, que são expelidos	Contato com chiqueiros, currais, fazendas e praias	Pápula amarelada com ponto escuro central (segmento posterior da pulga com ovos); lesão pruriginosa que pode evoluir com dor local	Pés	Clínico, baseado em lesões de localização característica e na história epidemiológica	Enucleação da pulga com ou destruição com eletrocautério Se houve infestação com pulgas, uso de inseticida tiazabendazole 2 mg/kg, 2 vezes/dia durante 5 dias ■ Protacar 1% ou calçado riscante
Pediculose do couro cabeludo	<i>Pediculus humanus capitinis</i> (piolho da cabeça)	-	-	Lêndeas (ovos esbranquiçados aderidos ao fio de cabelo) ou ao agente	Couro cabeludo	-	Tópico: ■ Permethrina 1% ou

							delt 0,02 dei> por Rep 10 c Ren lênc pen
Pediculose do corpo Pediculose pubiana	<i>Pediculus humanus corporis</i> (piolho do corpo)	-	-	Prega das roupas	-	Melhoria condição higiene	
	<i>Phthirus pubis</i> (fitiríase)	-	-	Regiões pubiana e perianal	-	Tópico: ■ Peri 1%, 1% delt 0,02 dias apó	

BIBLIOGRAFIA

Rotta O, coord. Guia de Dermatologia: clínica, cirúrgica e cosmiátrica. Barueri: Manole; 2008.
 Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. Dermatologia de Fitzpatrick: atlas e texto. 7. ed. Porto Alegre: AMGH; 2015.

Bruna Maria Bernardi Forte • Giovanni Tani Beneventi •
Renato Shintani Hikawa

PSORÍASE

Doença inflamatória da pele e das articulações, imunomediada, com predisposição genética e evolução crônica.

Epidemiologia

Tem prevalência em 1% da população, sem predileção por sexo. Ocorre em qualquer idade, com picos de incidência nas faixas de 30 a 39 anos e 50 a 69 anos, e vem sendo associada a síndrome metabólica, doença inflamatória intestinal e uveíte.

Quadro clínico

A forma mais comum (psoríase vulgar ou em placas; Figura 34.1) caracteriza-se por placas eritêmato-descamativas, bem delimitadas, com escamas espessas de coloração branca a prateada, que podem evidenciar pontilhado hemorrágico típico ao se realizar curetagem (orvalho sangrante).

Acometem predominantemente as superfícies extensoras dos membros, o couro cabeludo e a região sacral, porém podem comprometer todo o tegumento (psoríase eritrodérmica) ou exclusivamente dobras e áreas flexoras (psoríase invertida). As lesões também podem ser de predomínio de pápulas (psoríase gutata, de aparecimento agudo, mais frequente em jovens, muitas vezes precedida por faringite estreptocócica; Figura 34.2) ou estar acompanhadas de pústulas (psoríase pustulosa, com formas localizadas, generalizada ou exclusivamente palmoplantar; Figura 34.3).



Figura 34.1 Placas eritêmato-descamativas bem delimitadas com escamas prateadas e áreas de orvalho sangrante no dorso e em membros superiores.



Figura 34.2 Pápulas e placas eritêmato-descamativas bem delimitadas no dorso.

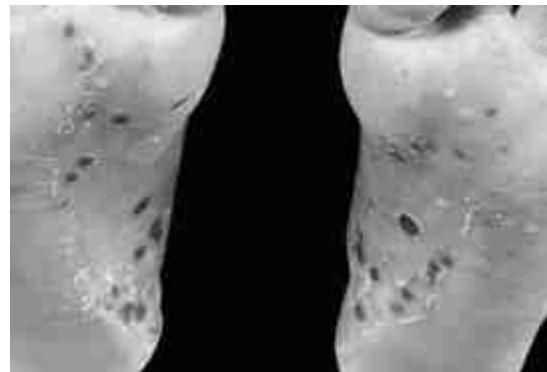


Figura 34.3 Múltiplas pústulas e máculas acastanhadas nas plantas.

O comprometimento articular pode se apresentar em 10 a 40% dos pacientes e se caracteriza por cinco tipos:

- Poliartrite simétrica
- Mono ou oligoartrite assimétrica
- Interfalangiana distal
- Axial
- Mutilante.

Os pacientes devem ser questionados quanto à dor articular e encaminhados ao reumatologista (se necessário). Em 50 a 80% dos casos, há acometimento ungueal, podendo mimetizar onicomicose. Os achados mais característicos são as depressões cupuliformes (*pitting*), onicólise e “manchas de óleo”.

Diagnóstico

Clínico, devendo ser diferenciada de quadros eczematosos crônicos, dermatite seborreica, pitiríase rósea de Gilbert, farmacodermias, queratodermias palmoplantares e onicomicose. Exame histopatológico pode ser realizado para confirmação.

Tratamento

As medidas gerais incluem:

- Evitar traumas na pele, os quais podem desencadear novas lesões (fenômeno de Koebner)
- Expor-se ao sol de maneira racional e moderada
- Usar emolientes.

Já o tratamento tópico é constituído por:

- Análogos da vitamina D (p. ex., calcipotriol): podem ser utilizados em monoterapia (2 vezes/dia), para casos leves a moderados, e em combinação com corticosteroides (1 vez/dia), em casos moderados a graves
- Corticosteroides: apresentam ação anti-inflamatória, antiproliferativa e imunossupressora local, podendo ser utilizados isoladamente ou em combinação com análogos da vitamina D, retinoides, antralina ou derivados

do alcatrão. Podem ser usados 1 a 2 vezes/dia, porém, em lesões com histórico de recorrência, pode-se manter tratamento intermitente (p. ex., aos fins de semana) para manter a remissão. O agente de escolha depende da localização e da espessura das lesões

- Inibidores de calcineurina (p. ex., tacrolimo): podem ser usados na face e nas áreas intertriginosas como poupadões de corticosteroides.

Fototerapia

Pacientes com lesões extensas podem se beneficiar do tratamento baseado na radiação ultravioleta, que consiste em UVB banda larga, UVB banda estreita e PUVA. Pode ser associada tanto a tratamentos tópicos quanto sistêmicos.

Sistêmico

Nos casos extensos ou refratários ao tratamento tópico ou baseado na radiação ultravioleta, estão disponíveis medicações sistêmicas com ação imunossupressora ou imunomoduladora, como metotrexato, acitretina, ciclosporina e imunobiológicos (p. ex., infliximabe, adalimumabe, etanercepte, ustekinumabe, secuquennumabe).

PITIRÍASE RÓSEA DE GILBERT

Erupção papuloescamosa aguda autolimitada de causa desconhecida.

Epidemiologia

Ocorre mais frequentemente em pessoas jovens saudáveis, de todos os grupos étnicos, entre 10 e 35 anos de idade, com discreta predominância feminina.

Etiologia

A causa é desconhecida, porém uma possível associação com os herpes-vírus humanos 6 e 7 tem sido proposta.

Quadro clínico

No quadro clássico, surge inicialmente uma lesão solitária que precede a erupção em horas a dias, caracterizada como uma mancha ou placa ovalada de 2 a 4 cm, eritematosa, com uma margem de crescimento centrífuga elevada. O centro apresenta descamação fina e, nas bordas, há descamação mais evidente em colarete. Essa lesão é chamada de medalhão (Figura 34.4), em geral localizada no tronco.

Segue-se o surgimento de numerosas pápulas e placas semelhantes à lesão inicial, localizadas, na maioria dos casos, no tronco e, menos comumente, nas extremidades proximais. A distribuição no dorso tem um padrão referido como "árvore de natal".

A face, as palmas e as plantas costumam ser poupadões. As lesões são, em geral, assintomáticas, mas podem ser pruriginosas. A erupção dura de 6 a 8 semanas, com resolução espontânea.



Figura 34.4 Placa eritematosa descamativa anular com as bordas mais elevadas, evidenciando o colarete descamativo no ombro esquerdo.

Diagnóstico

Baseia-se na anamnese e no exame dermatológico. O principal diagnóstico diferencial consiste em sífilis secundária, que, em geral, cursa com manifestações sistêmicas, adenopatia periférica e lesões palmoplantares.

Em casos de lesões persistentes por mais de 4 meses, devem ser consideradas também pitiríase liquenoide e erupção induzida por fármacos.

Tratamento

Como a doença é geralmente assintomática e autolimitada, esclarecer o paciente quanto à doença muitas vezes torna-se suficiente. Nos pacientes com prurido, realiza-se tratamento sintomático com corticosteroides tópicos de baixa a média potência e anti-histamínicos orais. Em casos graves e recalcitrantes, pode-se realizar terapia com UVB ou PUVA.

ERITRODERMIA

Definida como eritema generalizado e persistente que acomete mais de 90% da superfície corpórea, pode estar acompanhada de descamação fina.

Etiologia

A eritrodermia é uma síndrome, podendo ser secundária a:

- Agravamento de dermatoses preexistentes: psoríase, líquen plano, eczemas atópico, seborreico e de contato
- Evolução natural de dermatoses preexistentes: pênfigo foliáceo, pitiríase rubra pilar, eritrodermia ictiosiforme congênita
- Manifestação de farmacodermia: importante nessa suspeita a investigação da síndrome de reação a medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS, do inglês *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*). Medicações mais implicadas incluem anticonvulsivantes aromáticos, alopurinol, antibióticos e dipirona
- Manifestação de linfoma cutâneo: micose fungoide e síndrome de Sézary
- Idiopático: cerca de 25% dos casos.

Quadro clínico

Eritema e descamação generalizados, acometendo mais de 90% da superfície corporal total (Figura 34.5). É frequentemente pruriginosa e pode ser súbita ou insidiosa, esta última com evolução crônica ou intermitente. Quadros mais avançados podem apresentar liquenificação da pele, queratodermia palmoplantar, distrofias ungueais e ectrópio. Linfonodomegalia pode surgir, com frequência reacional. Dependendo da doença de base, pode haver sintomas sistêmicos (febre, taquicardia, anorexia e emagrecimento).

Diagnóstico

Anamnese, exame físico, exames laboratoriais e de imagem são imperativos na busca da etiologia. O exame histopatológico da pele pode oferecer auxílio na investigação etiológica quando inconclusiva, devendo ser realizado preferencialmente em múltiplos sítios cutâneos e em diferentes momentos da evolução da doença.

Tratamento

Direciona-se para a causa da eritrodermia. Para alívio do prurido, anti-histamínicos orais e corticosteroides tópicos diluídos em emolientes (p. ex., valerato de betametasona 0,03% em creme não iônico) estão indicados.

Muitas vezes, a internação hospitalar é necessária para elucidação diagnóstica. Cuidados adicionais incluem suporte nutricional, correção de distúrbios hidreletrolíticos e prevenção e tratamento de infecções secundárias.



Figura 34.5 Eritrodermia.

BIBLIOGRAFIA

- Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
Maldonado-García CA, Orozco-Anahuati AP. [Diagnostic approach of erythroderma in the adult]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55(3):353-60.
Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. Lancet. 2007;370:272.
Prado C et al. Eczemas e dermatites. Atualização terapêutica – 2014/2015 – Diagnóstico e tratamento. 25. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2014. p. 625-8.

Bruna Maria Bernardi Forte • Giovanni Tani Beneventi •
Renato Shintani Hikawa

ECZEMA DE CONTATO (DERMATITE DE CONTATO)

Reação inflamatória aguda e localizada da pele provocada pela exposição a agentes irritantes ou sensibilizantes.

Fisiopatologia

De acordo com o mecanismo etiopatogênico, pode ser classificada em dermatite de contato irritativa ou alérgica.

A dermatite de contato irritativa é ocasionada pelo contato com substâncias naturalmente irritantes (p. ex., ácidos ou álcalis), as quais causam dano tecidual direto, sem a formação de linfócitos T de memória. Essa reação pode ser imediata após exposição única ou tardia depois de exposições repetidas, porém limitada à área de contato com o irritante, além de depender da concentração, da agressividade do agente, da duração do contato e da integridade cutânea. Os agentes mais comuns incluem sabões, detergentes, solventes, óleos, urina, fezes e saliva. Trata-se da forma mais comum de dermatite de contato.

A dermatite de contato alérgica decorre do contato com substâncias alergênicas, desencadeada por uma reação de hipersensibilidade do tipo IV (tardia, mediada por células – linfócitos T). No primeiro contato com o alergênio, formam-se linfócitos T de memória específicos ao antígeno apresentado, em um processo com duração de 4 a 8 dias (fase aferente). Nos contatos posteriores (fase eferente), há recrutamento dos linfócitos T de memória específicos formados, e as lesões aparecem em 24 a 48 h. Os agentes mais comuns são metais (níquel, cromo e cobalto), cosméticos (conservantes, fragrâncias, tinta de cabelo e resina de esmalte), luvas e calçados (borracha, couro) e medicamentos (neomicina).

Quadro clínico

A fase aguda se caracteriza por eritema, vesículas e exsudação (Figura 35.1). Nos casos subagudos, há também crostas, e, nos crônicos, predominam descamação e liquenificação (Figura 35.2). Prurido é marcante e frequente em todas as fases.

Manifestações distantes ao local primário podem surgir nos casos agudos com sensibilização. Tanto a forma irritativa quanto a alérgica podem ser desencadeadas por fotoexposição (exposição à luz solar), sendo então denominadas, respectivamente, dermatite de contato fototóxica e dermatite de contato fotoalérgica.

Diagnóstico

Baseia-se na anamnese e no exame dermatológico. O histórico ocupacional deve ser interrogado e pode constituir a chave para o diagnóstico. Na dermatite de contato alérgica, nem sempre a anamnese possibilita a identificação da substância sensibilizante, caso em que o *patch-test* tem grande utilidade. Esse exame é realizado deixando pequenas amostras de alergénios em contato com a pele do dorso do paciente por período prolongado. Uma leitura é realizada após 48 h e outra após 96 h, sendo possível a caracterização das substâncias alergênicas baseada na reação local observada.



Figura 35.1 Eczema de contato agudo na região cervical e perioral. Notar o intenso eritema e exsudação das lesões.



Figura 35.2 Eczema de contato crônico, no qual predomina a liquenificação.

Casos mais complexos e com dúvida diagnóstica podem exigir exame histopatológico.

Tratamento

Medidas gerais

Incluem evitar o contato com possíveis agentes irritantes ou alérgicos e uso de equipamentos de proteção adequados (p. ex., luvas).

Tópico

Abrange o uso de compressas, emolientes/hidratantes, cremes ou pomadas de corticosteroides ou imunomoduladores tópicos (tacrolímo e pimecrolímo).

Hidratantes têm papel importante na restauração da proteção da pele e na redução da irritação, devendo ser aplicados preferencialmente várias vezes ao dia. Podem ser oclusivos (vaselina, lanolina, ceramidas, silicones) e/ou umectantes (ureia, glicerina, sorbitol, propilenoglicol). Devem-se evitar fórmulas com fragrância a fim de minimizar possíveis reações alérgicas.

Escolher os corticosteroides tópicos de acordo com a gravidade e o local acometido. Para lesões úmidas, é preferível o uso do veículo creme e, para secas, a pomada. Áreas de pele espessa ou liquenificada devem ser tratadas com corticosteroides de muito alta potência (p. ex., clobetasol) e aquelas com acometimento menos intenso sem envolver face ou áreas de flexura requerem os de alta ou média potência (dipropionato de betametasona, valerato de betametasona). Para lesões na face ou áreas de flexura, os de baixa potência são mais indicados (hidrocortisona). A posologia habitual é de 2 vezes/dia durante um período não maior que 4 semanas, podendo ser menor conforme a gravidade.

Os inibidores da calcineurina, particularmente tacrolímo pomada (Tarfic®, Protopic®) na concentração de 0,1% para adultos, são indicados para quadros crônicos na face ou nas regiões de flexura, tendo a vantagem do uso em longo prazo por não ocasionarem efeitos colaterais decorrentes do uso crônico de corticosteroides na pele (p. ex., atrofia, telangiectasias, estrias), porém com um custo mais elevado. A posologia habitual é de 1 a 2 vezes/dia, atentando-se para evitar exposição solar pelo risco de fotossensibilidade.

Sistêmico

Nos quadros mais intensos e extensos, estão indicados corticosteroides sistêmicos (prednisona 0,5 mg/kg/dia) por curto período e anti-histamínicos, e, no caso de infecção secundária, antibióticos sistêmicos (p. ex., cefalexina).

DERMATITE ATÓPICA

Doença crônica inflamatória e pruriginosa, é mais frequente em crianças e está associada à atopia.

Fisiopatologia

Acredita-se que a dermatite atópica resulte de uma associação entre predisposição genética e fatores ambientais. Mutações no gene da filagrina, considerada a proteína-chave da barreira cutânea, estão presentes em até metade dos casos. Nos demais, o principal desencadeante da doença seria uma ativação desregulada do sistema imunológico.

Das duas formas, cria-se um ciclo de perpetuação e recorrência dos sintomas, associados à disfunção da barreira, por prurido e autoalergênios ou mutações genéticas, que causam maior suscetibilidade a fatores externos, o que ocasiona perda transepidermica de água e maior absorção de alergênios e estimula o sistema imune a manter a inflamação e propiciar a cronicidade do quadro.

Quadro clínico

Prurido constitui o sintoma predominante, que pode levar à infecção secundária e liquenificação e à xerose cutânea (Figura 35.3). Pode ser dividida, de acordo com a idade de acometimento, em forma infantil, da juventude e da adolescência/adulto:

- Infantil: até os 2 anos de idade. As lesões, que se distribuem predominantemente na face (regiões malares) e nas superfícies extensoras dos membros, são eczematosas com eritema, vesiculação, secreção, descamação, podendo haver crostas. Em geral, poupam a área das fraldas. A evolução ocorre em surtos, com possibilidade de melhora após os 2 anos. Caso contrário, as lesões mudam de característica e localização
- Juventude: de 2 a 12 anos de idade. Os locais clássicos de acometimento são as flexuras, mas se observam lesões também na face (periorbitais), no pescoço, nas mãos e nos pés. As lesões se tornam menos exsudativas e mais liquenificadas e escoriadas, embora possam ocorrer episódios de agudização com vesículas e eritema mais proeminente. A evolução se mantém em surtos e pode remitir ou persistir na adolescência e na vida adulta



Figura 35.3 Pele do tronco e dos membros xerótica com acentuação folicular, destacando-se as placas eritematosas liquenificadas nas flexuras.

- Adulto: acima de 12 anos de idade. As lesões mantêm a distribuição encontrada na juventude e são mais liquenificadas. Apresentam mais frequentemente dermatite crônica nas mãos e na face (especialmente nas pálpebras).

Além das lesões de pele, os pacientes podem apresentar outros estígmas atópicos, como xerose, hiperlinearidade palmar e plantar, prega dupla infraorbital (Dennie-Morgan), dermografismo, rarefação do terço distal das sobrancelhas (sinal de Hertoghe), palidez cutânea e escurecimento periorbital. Os pacientes também podem apresentar alergias alimentares, asma e rinite (marcha atópica).

Diagnóstico

Clínico, baseia-se na distribuição e nas características das lesões, nos estigmas atópicos e na história pessoal ou familiar de atopia.

Deve-se diferenciar a dermatite atópica de outros tipos de eczemas e lesões eritêmato-descamativas, como a dermatite de contato alérgica ou irritativa, a dermatite seborreica, a psoríase e doenças infecciosas (p. ex., escabiose).

Tratamento

Baseado no controle dos sintomas e na prevenção e no tratamento das crises, suas medidas gerais abrangem:

- Evitar fatores desencadeantes, como alergênios (ácaro, pólen, pelos de animais), sudorese, sabonetes, tecidos abrasivos e estresse emocional
- Cuidados com a pele: uso de emolientes pelo menos 2 vezes/dia e produtos de limpeza não alcalino (p. ex., syndet) tanto nas crises quanto nas fases de remissão.

O tratamento tópico inclui:

- Corticosteroides: tratamento de primeira linha nas erupções agudas. A potência e o veículo são escolhidos com base na idade do paciente, na localização, na espessura e na extensão da lesão. Em bebês e crianças pequenas, são preferíveis os corticosteroides de baixa potência, como a hidrocortisona. Na face e nas flexuras, orienta-se o uso de produtos de baixa potência. O uso crônico pode resultar em efeitos colaterais, como atrofia, telangiectasias, estrias e absorção sistêmica, assim como taquifiliaxia e rebote após suspensão. Orienta-se reduzir gradativamente o tratamento e suspendê-lo após melhora completa
- Inibidores de calcineurina: são usados o tacrolimo pomada 0,03 e 0,1% e o pimecrolimo creme 1%. O principal efeito colateral associado refere-se a ardência no local da aplicação, sendo usados como poupadões de corticosteroides, especialmente na face e nas áreas de dobras.

Sistêmico

Em casos graves e refratários aos tratamentos tópicos, podem-se indicar fototerapia (UVB e PUVA), metotrexato, ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetila e biológicos (dupilumabe, omalizumabe, rituximabe).

Além disso, o tratamento do prurido com anti-histamínicos pode interromper o "ciclo coceira-coçar" e melhorar a qualidade do sono dos pacientes. Evitar o uso de corticosteroides sistêmicos pela grande propensão a erupções rebote após a interrupção e pelos efeitos colaterais sistêmicos.

ECZEMA SEBORREICO (DERMATITE SEBORREICA)

Eczema comum, leve e crônico, associado à seborreia e à levedura comensal do gênero *Malassezia*.

Epidemiologia

Distinguem-se as formas infantil e do adulto. A forma infantil acomete principalmente o couro cabeludo, sendo autolimitada e restrita aos 3 primeiros meses de vida.

A forma do adulto, foco deste capítulo, é crônica, mais prevalente em homens, com picos na adolescência e na 4^a e na 6^a décadas de vida. Quadros extensos e resistentes ao tratamento constituem sinais cutâneos de infecção pelo HIV, doença de Parkinson e transtornos do humor.

Fisiopatologia

A causa não está completamente elucidada, mas se sabe que ocorre em locais com maior quantidade de glândulas sebáceas ativas, apesar da quantidade de sebo produzida não estar diretamente relacionada com a doença. Dessa forma, propõe-se que poderia estar associada à composição dos lipídios na superfície cutânea, o que está intimamente relacionado com o microbioma da pele.

Outra etiologia associada da doença refere-se à existência da *Malassezia*, fungo comensal presente na flora normal da pele. Apesar de não estar estabelecida a associação direta entre a quantidade do fungo e a doença ou sua gravidade, muitos tratamentos têm como base agentes antifúngicos, que levam à redução da levedura. Alguns estudos sugerem que a etiologia poderia estar associada à resposta imune do hospedeiro à *Malassezia* ou à inflamação irritativa por metabólitos tóxicos produzidos por ela.

Quadro clínico

Caracteriza-se por manchas ou placas eritematosas bem delimitadas, desde escamas parecidas com flocos até uma descamação de aspecto mais "gorduroso". A distribuição das lesões predomina em áreas ricas em glândulas sebáceas, como couro cabeludo, face, orelhas e região pré-esternal (Figura 35.4).

Apresenta curso crônico e recidivante, por vezes, pruriginoso. No couro cabeludo, predominam lesões no vértex e na região parietal. As lesões da face são simétricas, afetando a região frontal, parte medial das sobrancelhas, parte superior das pálpebras, sulcos nasolabiais, face lateral do nariz e regiões retroauriculares. Também pode haver lesões na região pré-esternal, no dorso, nas axilas e nas virilhas. A pele apresenta sensibilidade aumentada, e exposição ao sol, calor, doenças febris e terapêuticas tópicas agressivas podem precipitar agudizações.



Figura 35.4 Lesão eritematosa com descamação de aspecto “gorduroso” na asa nasal direita.

Diagnóstico

Clínico, baseia-se principalmente nas lesões encontradas e em sua distribuição. O principal diagnóstico diferencial da dermatite seborreica do couro cabeludo se dá com psoríase, podendo coexistir também as duas condições. Lesões semelhantes também são possíveis na dermatomiosite.

As lesões faciais podem se assemelhar à rosácea e ao lúpus eritematoso sistêmico (“asa de borboleta”). No tronco, devem-se considerar também pitiríase rósea, lúpus eritematoso cutâneo subagudo e sífilis secundária.

Tratamento

A base do tratamento tópico consiste no uso de antifúngicos azólicos (p. ex., cetoconazol 2%) em xampu (couro cabeludo) ou creme (corpo), configurando outra opção os corticosteroides tópicos (p. ex., hidrocortisona) e os inibidores de calcineurina tópicos (p. ex., tacrolimo ou pimecrolimo). Nos casos refratários, realiza-se o tratamento oral com itraconazol 200 mg/dia durante 7 dias.

ECZEMA ASTEATÓTICO

Eczema associado à pele seca (xerose), que pode resultar de causa exógenas (clima seco, baixa umidade do ar, exposição excessiva a água e sabonetes) e endógenas (desnutrição, insuficiência renal e hemodiálise e envelhecimento).

Quadro clínico

Mais comumente observada em idosos, caracteriza-se por descamação e fissuras finas na pele em padrão rendilhado (Figura 35.5). Nos estágios mais avançados, há eritema, exsudação, crostas, escoriações e lesões numulares.

Distribui-se mais frequentemente nos membros inferiores, nas extremidades proximais e no tronco (sobretudo a linha axilar posterior), pouRANDO face, palmas e plantas.

Diagnóstico

Clínico, deve ser diferenciado de dermatite de estase, dermatite atópica, dermatite de contato alérgica e escabiose.

Tratamento

O tratamento do quadro agudo fundamenta-se na corticoterapia tópica, com manutenção em relação a cuidados da pele, como usar regularmente emolientes e evitar fatores exacerbantes.



Figura 35.5 Xerose com eritema e descamação no cotovelo.

ECZEMA DE ESTASE (DERMATITE DE ESTASE)

Doença crônica inflamatória e pruriginosa dos membros inferiores decorrente da insuficiência venosa crônica.

Fisiopatologia

Fatores como insuficiência valvular ou quadros obstrutivos das veias desencadeiam um processo de estase e hipertensão venosa. A hipertensão venosa leva à diminuição no fornecimento de oxigênio aos tecidos e ao sequestro de leucócitos, com liberação de enzimas proteolíticas e radicais livres, causando dano tecidual e reação inflamatória. Outros fatores podem ser determinantes ou contribuir para a sua gênese, como obesidade, deformidades ortopédicas e trauma local.

Quadro clínico

Placas eritêmato-descamativas, pruriginosas, de início abrupto ou insidioso, geralmente no terço inferior das pernas (Figura 35.6). Na fase aguda, há vesículas e exsudação, e, na crônica, predomínio de liquenificação. Na maioria dos casos, há sinais de insuficiência venosa crônica associados: varizes, edema, púrpura, linfedema, dermatite ocre, ulceração e placas de atrofia. Infecção bacteriana secundária pode ocasionar erisipela, celulite e úlcera crônica, eventualmente evoluindo para um quadro de lipodermatoesclerose.

Diagnóstico

Baseia-se tanto na apresentação clínica das lesões quanto no histórico e nos sinais de insuficiência venosa crônica. Casos atípicos podem se beneficiar de biopsia e exame histopatológico. Cultura é útil nos casos de suspeita de infecção associada. Doppler venoso ajuda a avaliar a competência do sistema venoso e a diagnosticar trombose venosa profunda em pacientes com achados cutâneos, porém sem manifestações óbvias de insuficiência venosa. Os pulsos periféricos devem ser palpados e estudo arterial pode ser necessário nos pacientes com suspeita de insuficiência arterial concomitante.

Tratamento

Deve se basear nos cuidados para melhora do retorno venoso e nas medidas para alívio dos sintomas. O paciente também deve ser orientado a limitar o uso de produtos tópicos para evitar a ocorrência de dermatite de contato irritativa ou por sensibilização.

O tratamento da insuficiência venosa crônica inclui acompanhamento com cirurgião vascular, medicamentos específicos (diosamina e hesperidina, pentoxifilina), fisioterapia, exercícios, perda de peso, meias elásticas (contraindicadas se insuficiência arterial concomitante) e elevação dos membros inferiores.



Figura 35.6 Placas eritêmato-violáceas liquenificadas na região pré-tibial em paciente que apresentava intenso prurido e quadro característico de insuficiência venosa crônica nos membros inferiores.

Para controle das alterações cutâneas, está indicado o uso de emolientes/hidratantes e cremes de corticosteroides de média potência (p. ex., valerato de betametasona 0,1%).

Os emolientes auxiliam na restauração da barreira cutânea e na melhora da xerose e do prurido. Devem ser utilizados, de preferência, várias vezes ao dia e têm melhor efeito se aplicados em pele úmida, como logo após o banho. Produtos à base de petrolato (vaselina) são preferidos aos de lanolina ou fragrâncias para minimizar sensibilização.

Os corticosteroides tópicos são indicados quando há prurido, eritema e vesiculação, podendo ser aplicados 1 a 2 vezes/dia durante até 2 semanas, a fim de minimizar o risco de atrofia.

Recomenda-se o uso de corticosteroides sistêmicos nos casos com lesões extensas ou de difícil controle, em pequena dose e por curto período (20 a 30 mg/dia durante 5 a 7 dias). Antibioticoterapia sistêmica é indicada nos casos de infecção secundária e deve ser dirigida aos mesmos agentes da erisipela e celulite (estafilococos e estreptococos).

ECZEMA DISIDRÓTICO (DESIDROSE)

Eczema disidrótico, desidrose ou eczema agudo palmoplantar se caracteriza por vesículas e bolhas que evoluem em surtos recorrentes nas palmas e nas plantas, mais comumente em adolescentes e adultos jovens.

Quadro clínico

Início súbito de agrupamento de vesículas com conteúdo claro, de localização palmar e/ou plantar (Figura 35.7), frequentemente precedidas e acompanhadas de prurido intenso e ardor. Mais frequente nas laterais dos dedos, pode acometer palmas e plantas, e, em 80% dos pacientes, ocorre apenas nas mãos. Na maioria dos casos, os surtos regredem espontaneamente com descamação em 2 a 3 semanas, e a causa não costuma ser detectada. Pode surgir infecção secundária nos casos de atrito intenso e tratamento inadequado. A recorrência pode ocorrer, mais comumente no tempo quente. Com o passar da idade, os episódios costumam ser menos frequentes e a maioria entra em completa remissão.

Diagnóstico

Clínico, por anamnese e exame físico, costuma ser facilmente diferenciado de outros eczemas (contato, atópico) e de quadros menos comuns, como pustulose palmoplantar e doenças bolhosas (pênfigo vulgar, pênfigoide bolhoso, epidermólise bolhosa adquirida).



Figura 35.7 Vesículas de conteúdo claro na região plantar.

Tratamento

Sempre que possível, devem-se identificar e evitar fatores exacerbantes. O eczema disidrótico tende a se resolver espontaneamente em algumas semanas, porém a maioria dos pacientes exige tratamento a fim de aliviar os sintomas, muitas vezes intensos.

Medidas gerais incluem evitar contato com produtos irritantes e fragrâncias, uso de luvas para atividades que envolvam fricção ou contato com água e substâncias irritativas e uso de emolientes.

Quadros mais brandos podem se beneficiar de banhos ou compressas com solução de Burow (acetato de alumínio em água) ou solução de permanganato de potássio diluído 1:25.000. As bolhas grandes podem ser aspiradas com seringa estéril.

Quadros moderados a intensos devem ser tratados com corticosteroides tópicos de média (p. ex., valerato de betametasona 0,1%) a muito alta (dipropionato de betametasona, propionato de clobetasol 0,05%) potência, 2 vezes/dia durante 2 a 4 semanas. A oclusão com luvas ou filme plástico após a aplicação aumenta a potência do corticosteroide e leva a uma resposta terapêutica mais rápida. Adicionalmente, corticosteroides sistêmicos podem ser utilizados por um curto período nos casos mais graves ou refratários (40 a 60 mg/dia durante 1 semana seguida de 50% da dose por mais 1 semana). Infecção secundária deve ser tratada com antibioticoterapia sistêmica (p. ex., cefalexina).

BIBLIOGRAFIA

- Agner T, Aalto-Korte K, Andersen KE, Foti C, Giménez-Arnau A, Gonçalo M et al.; European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. Classification of hand eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(12):2417-22. Epub 2015 Sep 15.
- Ale IS, Maibach HI. Irritant contact dermatitis. Rev Environ Health. 2014;29:195.
- Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
- Borges AS, Pinheiro R, Brasileiro A. Dermite atópica: os novos conhecimentos sobre a fisiopatologia da doença. Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. 2017;75(2):117-22. Disponível em: <<https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/765/489>>. Acesso em: 3 dez. 2018.
- Classification of hand eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(12):2417-22. Epub 2015 Sep 15.
- Morton LM, Phillips TJ. Venous eczema and lipodermatosclerosis. Semin Cutan Med Surg. 2013 Sep;32(3):169-76. Review.
- Prado C et al. Dermatoses eritêmato-descamativas. Atualização terapêutica – 2014/2015 – Diagnóstico e tratamento. 25. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2014. p. 629-31.

Karina Lumy Okita • Jane Tomimori

LESÕES PLANAS (MANCHAS OU MÁCULAS)

Referem-se a uma mancha ou mácula com alteração apenas na cor, sem apresentar mudança de relevo ou de consistência, que pode ser pigmentada ou vasculossanguínea.

Pigmentada

Surge por aumento ou redução de melanina ou outro pigmento na derme:

- Hipercromia: o aumento de melanina (Figura 36.1) ou hemossiderina leva a tons variáveis, como castanho, azulado e preto. O depósito de pigmentos biliares, caroteno ou lipídios causa a cor amarela. Fármacos como prata, amiodarona ou outros também podem provocar pigmentação da pele
- Leucodermia: mancha branco-nácar, ocorre por redução de melanina (hipocromia; Figura 36.2). Mancha branco-marfim surge por ausência de melanina (acromia; Figura 36.3).

Vasculossanguínea

Ocorre por vasodilatação, vasoconstrição ou extravasamento de hemácias na derme.

Eritema

Mancha avermelhada em decorrência de vasodilatação (Figura 36.4), que desaparece a dígito ou vitropressão. Alguns padrões consistem em:

- Enantema: eritema em mucosa
- Exantema morbiliforme: eritema generalizado agudo permeado por pele sã
- Exantema escarlatiniforme: eritema generalizado agudo não permeado por pele sã
- Eritrodermia: eritema associado a descamação com distribuição difusa na pele
- Cianose: cor arroxeadas por congestão venosa ou redução de temperatura
- Eritema rubro: cor rubra por congestão arterial ou aumento de temperatura.

Telangiectasia

Lesão estelar, linear ou puntiforme como resultado de dilatação de capilar com luz menor que 2 mm na derme superficial (Figura 36.5).

Mancha anêmica

Mancha clara por redução ou ausência de vasos que “desaparece” à vitropressão (pele sã adjacente se iguala à mancha anêmica por esvaziamento dos vasos durante a vitropressão).

Mancha angiomatosa

Mancha vermelha causada por neoformação vascular na derme que, à vitropressão, desaparece quase totalmente (p. ex., mancha salmão; Figura 36.6).



Figura 36.1 Mácula hipercrômica (melasma).



Figura 36.2 Mácula hipocrômica (hanseníase).



Figura 36.3 Mácula acrônica (vitiligo).



Figura 36.4 Eritema (eritema figurado).



Figura 36.5 Telangiectasias próximas a um carcinoma basocelular – visão dermatoscópica.



Figura 36.6 Mancha angiomatosa (salmão).

Púrpura

Mancha vermelho-violácea causada por extravasamento de hemácias na derme que não desaparece à vitropressão. Se até 1 cm, é chamada de petequia (Figura 36.7), se maior, de equimose (Figura 36.8).

LESÕES SÓLIDAS

Acometem a epiderme, a derme e o subcutâneo, isoladas ou em conjunto. Decorrem de processo inflamatório ou neoplásico.

Pápula

Lesão sólida, elevada, circunscrita, de até 1 cm, acometendo epiderme e/ou derme (Figura 36.9).

Placa

Lesão elevada e plana, maior que 1 cm, pode apresentar descamação, crosta e queratinização na sua superfície (Figura 36.10).

Nódulo

Lesão sólida, circunscrita, saliente ou não (se localizada no subcutâneo, é apenas palpável), de 1 a 3 cm. Acomete a epiderme, a derme e/ou o subcutâneo (Figura 36.11).



Figura 36.7 Petéquias (vas-culite leucocitoclástica).



Figura 36.8 Equimose (equimose em decorrência da aplicação de insulina subcutânea).



Figura 36.9 Hanseníase virchowiana.



Figura 36.10 Carcinoma basocelular.

Tumoração

Lesão sólida, saliente ou não, circunscrita, maior que 3 cm (Figura 36.12).

Vegetação

Lesão elevada, de superfície irregular, pedunculada ou não. Quando apresenta superfície queratósica, amarela e dura, chama-se verrucosidade (Figura 36.13).

Urtica

Lesão edematosa, rósea a avermelhada, circunscrita, que ocorre por extravasamento de plasma e edema. É efêmera, desaparecendo após a absorção do edema (Figura 36.14).

Goma

Nódulo ou tumor que se liquefaz no centro, que pode drenar, fistulizar ou ulcerar (Figura 36.15).



Figura 36.11 Nódulos: micobacteriose atípica.



Figura 36.12 Lipoma.



Figura 36.13 Verruga vulgar.



Figura 36.14 Urticária aguda.



Figura 36.15 Esporotricose.

LESÕES DE CONTEÚDO LÍQUIDO

Vesícula

Lesão elevada, circunscrita, de até 1 cm, com conteúdo claro (Figura 36.16).

Bolha

Lesão elevada, circunscrita, maior que 1 cm, com conteúdo claro. O conteúdo pode tornar-se hemorrágico ou purulento. Pode ser tensa e duradoura, como no penfigoide bolhoso (Figura 36.17), ou flácida e fugaz, como nos pênfigos (Figura 36.18), conforme o plano de clivagem da bolha.

Pústula

Lesão elevada, circunscrita, de até 1 cm, com conteúdo purulento (Figura 36.19). Pode ser séptica, como no impetigo, ou asséptica, como na pustulose exantemática generalizada aguda.

Abscesso

Coleção purulenta, proeminente ou não, de tamanho variável. Pode drenar para o meio ambiente (Figura 36.20).

Cisto

Cavidade revestida por epitélio queratinizado ou glandular, com conteúdo líquido a pastoso (Figura 36.21). São tumores benignos que aparecem frequentemente no tórax e no couro cabeludo.



Figura 36.16 Herpes-zóster.



Figura 36.17 Bolha tensa (penfigoide bolhoso).



Figura 36.18 Bolha flácida (pênfigo vulgar).



Figura 36.19 Impetigo.



Figura 36.20 Abscesso no quinto dedo da mão direita.



Figura 36.21 Cisto infundibular.

Hematoma

Coleção sanguínea, proeminente ou não, em decorrência de derrame de sangue na pele ou nos tecidos subjacentes (Figura 36.22). Inicialmente vermelho, torna-se violáceo e, depois, verde-amarelado.

ALTERAÇÃO DE ESPESSURA E/OU CONSISTÊNCIA

Atrofia

Redução da espessura da pele, tornando-se fina e pregueável (Figura 36.23).



Figura 36.22 Hematoma subungueal.



Figura 36.23 Cicatriz de leishmaniose tegumentar.

Cicatriz

Lesão brilhante, sem anexos cutâneos, resultante do reparo de um processo destrutivo da pele (Figura 36.24).

Edema

Aumento da espessura, cor da pele à rósea, pelo extravasamento de plasma (Figura 36.25).

Esclerose

Aumento da consistência da pele em decorrência da fibrose do colágeno, levando a dificuldade no pregueamento ou na distensão da pele. Em geral, a pele é lisa e brilhante (Figura 36.26).

Liquenificação

Aumento da espessura da pele com acentuação dos sulcos ou do quadriculado próprio da pele, pelo ato de coçar cronicamente o mesmo local. Surge principalmente por aumento da camada espinhosa (Figura 36.27).

Queratose

Aumento da espessura da pele, que se torna dura e amarelada, que ocorre por aumento da camada córnea (Figura 36.28).



Figura 36.24 Cicatriz.



Figura 36.25 Angioedema no lábio superior.



Figura 36.26 Esclerodermia.



Figura 36.27 Líquen simples crônico.



Figura 36.28 Queratodermia palmoplantar congênita.

PERDAS TECIDUAIS

Erosão ou exulceração

Perda apenas superficial da epiderme, não deixa cicatriz após reparo (Figura 36.29).

Ulceração

Área circunscrita de perda da epiderme e da derme, pode atingir até mesmo o subcutâneo e os tecidos subjacentes. Quando crônica, é chamada de úlcera (Figura 36.30).



Figura 36.29 Erosões (pênfigo foliáceo).



Figura 36.30 Úlcera maléolo medial direita.

Escara

Área de tecido necrótico, em geral preta, que evolui para úlcera quando retirada.

Fissura ou rágade

Perda de tecido linear (fenda), que se dá principalmente em áreas de dobra ou periorificial (Figura 36.31).

Fístula

Pertuito que conecta a pele com a região profunda, geralmente apresenta borda fibrótica (Figura 36.32).

Escama

Tecido laminar que se desprende da pele, por alteração de queratinização (Figura 36.33).

Crosta

Concreção que se forma por dessecamento de serosidade, sangue, pus e restos epiteliais (Figura 36.34).



Figura 36.31 Fissuras palmares em psoríase pal-moplantar.



Figura 36.32 Fístula: hidradenite.



Figura 36.33 Escama: psoríase em placas.



Figura 36.34 Crosta: carcinoma espinocelular.

BIBLIOGRAFIA

- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R. Dermatologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
Junior WB, Chiacchio ND, Criado, PR. Tratado de dermatologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2014.
Rotta O. Guia de dermatologia. Barueri: Manole; 2007.

Patricia Mayumi Ogawa • Renato Shintani Hikawa

INTRODUÇÃO

Por compreender um órgão facilmente examinado por técnicas não invasivas, a pele pode fornecer pistas para o diagnóstico de muitas doenças, inclusive malignidades internas.

O envolvimento da pele pode ocorrer de maneira direta, o que implica a existência de células neoplásicas na pele por infiltração por contiguidade ou metástase, e indireta, causada por uma variedade de fatores relacionados com a neoplasia, como polipeptídios, hormônios, citocinas, anticorpos ou fatores de crescimento que funcionam como mediadores. No último caso, não há células neoplásicas na pele, sendo considerada uma síndrome paraneoplásica dermatológica.

As dermatoses paraneoplásicas representam a segunda síndrome paraneoplásica mais comum, ficando atrás apenas das síndromes endocrinológicas. Curth propôs critérios para avaliar a relação causal entre a alteração dermatológica e a potencial malignidade subjacente:

1. A malignidade e a doença cutânea têm início concomitante.
2. A malignidade e a doença cutânea seguem um curso paralelo. O tratamento curativo do tumor leva à regressão da doença cutânea, e a recorrência do tumor conduz ao retorno dos sinais cutâneos e sintomas.
3. A relação entre a doença cutânea e a malignidade é uniforme. Um tipo específico de linhagem tumoral se relaciona com uma erupção cutânea característica.
4. Com base em estudos de caso-controle, uma relação estatística significativa existe entre a malignidade e uma doença cutânea específica.
5. Uma associação genética existe entre a malignidade e uma doença cutânea específica.

Como as síndromes paraneoplásicas cutâneas comumente precedem ou acompanham o câncer visceral, seu reconhecimento pelo médico pode resultar em um diagnóstico precoce e prognóstico mais favorável para o paciente. A Tabela 37.1 mostra a associação entre as principais dermatoses paraneoplásicas e as malignidades internas.

Neste capítulo, serão abordadas algumas das manifestações de alta correlação com malignidade, cujo reconhecimento implica uma busca mandatória por neoplasia.

ACANTOSE NIGRICANS MALIGNA

A acantose *nigricans* se caracteriza por placas hiperpigmentadas simétricas de aspecto aveludado que acometem principalmente áreas intertriginosas e o pescoço.

Tabela 37.1 Associação das dermatoses às malignidades internas.

Dermatoses	Malignidades
Acantose <i>nigricans</i> maligna	Adenocarcinomas gastrintestinais (principalmente gástrico)
Acroqueratose paraneoplásica de Bazex	Tumores do trato aerodigestivo alto (cavidade oral, laringe, faringe, traqueia, esôfago e pulmão)
Amiloidose sistêmica	Mieloma múltiplo

Dermatomiosite	Tumores de estômago, mama, brônquios e nasofaringe
Eritema necrolítico migratório	Glucagonoma
Eritrodermia	Linfomas, leucemias, tumores de colo, pulmão, próstata, tireoide, ovário, tubário, laringe e esôfago
<i>Erythema gyratum repens</i>	Tumores de pulmão, esôfago e mama
Hipertricose lanuginosa adquirida	Tumores de cólon, pulmão e mama
Ictiose adquirida	Linfoma de Hodgkin e outros tumores hematológicos
Osteoartropatia hipertrófica	Carcinoma broncogênico primário
Paquidermatoglifia adquirida	Tumores de estômago e pulmão
Pênfigo paraneoplásico	Linfoma não Hodgkin, leucemia linfocítica crônica, doença de Castleman, timoma
Pitiríase rotunda	Carcinoma hepatocelular
Retículo-histiocitose multicêntrica	Tumores de mama, estômago, cérvico, pleura, pulmão, ovário, colo, pâncreas, laringe, mesotelioma, melanoma, sarcoma, linfoma, leucemia
Sinal de Leser-Trélat	Tumores de estômago e colorretal
Síndrome carcinoide	Tumores de apêndice, intestino delgado, ductos biliares, pâncreas, estômago, ovários, brônquios, metástase hepática
Síndrome de Cushing	Tumor de pequenas células pulmonar, carcinoide, carcinoma medular de tireoide
Síndrome de Sweet	Leucemia mieloide aguda, tumores de trato geniturinário, mama, gastrintestinal
Síndrome do ACTH ectópico	Carcinoma de pequenas células do pulmão, tumores carcinoides
Vasculite	Neoplasias hematológicas, tumores de pulmão e colo

Quando associada a neoplasias, é chamada de acantose *nigricans* maligna, com início em geral mais abrupto, além de ser mais exuberante e acometer áreas atípicas, como região interdigital, perioral, pálpebras e até mesmo mucosas. A ocorrência concomitante de outras dermatoses paraneoplásicas, como *triple palms* ou paquidermatóglifo e sinal de Leser-Trélat, sugere também uma neoplasia associada.

O tumor mais frequentemente envolvido é o adenocarcinoma gástrico. Caso não tenha sido previamente diagnosticado, é mandatório solicitar exames séricos de rotina, exame de urina, radiografia de tórax e exames de imagem do trato gastrintestinal, principalmente endoscopia digestiva alta.

O tratamento da malignidade é fundamental para a cura dessa dermatose, cuja recidiva pode indicar o retorno da neoplasia tratada ou o surgimento de outra.

ACROQUERATOSE PARANEOPLÁSICA DE BAZEX

Obrigatoriamente paraneoplásica, caracteriza-se por lesões eritêmato-queratósicas acrais e simétricas. Em geral, acomete a ponta dos dedos das mãos e pés, a hélice das orelhas, a ponta nasal e as unhas.

Ocorre predominantemente em homens com média de 40 anos de idade.

Cerca de 80% dos casos estão relacionados com tumores do trato aerodigestivo alto (cavidade oral, laringe, faringe, traqueia, esôfago e pulmão), comumente carcinoma de células escamosas. Já foi descrito também em associação com adenocarcinoma de colo, carcinoma transicional de bexiga e carcinoma lobular de mama. Metástase para linfonodos cervicais parece ser comum em pacientes com síndrome de Bazex.

Seu curso costuma acompanhar o do tumor de base, mas eventualmente as lesões podem persistir após a cura da neoplasia.

Em 67% dos casos, seu diagnóstico é realizado antes da descoberta do tumor subjacente. Os pacientes devem ser submetidos à investigação com exames laboratoriais de rotina, radiografia de tórax, mamografia e exames para o trato aerodigestivo alto, como laringoscopia e endoscopia.

Erythema gyratum repens

Erupção cutânea com múltiplas placas eritematosas de formato serpinginoso ou policíclico com descamação fina em apenas uma de suas bordas, que acomete mais comumente a virilha, as axilas e o tronco.

A média de idade de prevalência é 63 anos, afetando duas vezes mais homens que mulheres. Está associado a neoplasias em mais de 80% dos casos. O tumor mais frequentemente envolvido é o carcinoma brônquico, embora já tenham sido descritos os de mama, esôfago, língua, hipofaringe e útero. Raramente, condições não neoplásicas podem estar associadas, como tuberculose, gravidez, calcinose, dismotilidade esofágica, esclerodactilia, síndrome de Sjögren e síndrome CREST.

As lesões geralmente regredem algumas semanas após a remoção da neoplasia.

Eritema necrolítico migratório

Relacionado com o glucagonoma, um tumor neuroendócrino, apresenta-se como arcos de eritema sobre os quais se formam bolhas e, posteriormente, erosões e crostas. Os locais mais acometidos são as virilhas, as extremidades, os quadris, os glúteos e o períneo.

Mais frequente em mulheres a partir dos 45 anos, com idade média de acometimento de 52 anos, costuma ser acompanhado de outras manifestações metabólicas do tumor, como estomatite angular, perda ponderal, anemia, maior predisposição a trombose e distúrbios neuropsiquiátricos, formando a síndrome diabético-dermatogênica, presente em 57,2% dos casos de glucagonoma.

Raramente, o eritema necrolítico migratório está associado a outras patologias, como doença celíaca, síndrome de má-absorção intestinal, cirrose hepática, outra malignidade e pancreatite. A cintilografia com receptor da somatostatina é positiva em 95% dos glucagonomas. O octreotide pode aliviar sinais e sintomas de alguns pacientes por inibir a produção do glucagon.

A resolução da dermatose é obtida pela ressecção do tumor na ausência de metástase, sendo comum uma hiperpigmentação residual nos locais acometidos.

Hipertricose lanuginosa adquirida

Hipertricose lanugiosa refere-se ao crescimento exagerado de pelos tipo lanugo, fios capilares desprovidos de medula e cor, longos e muito finos. Inicialmente, acomete rosto e orelhas e, posteriormente, tronco, axilas e extremidades, com preservação das palmas das mãos, das solas e da área genital.

A hipertricose lanuginosa adquirida pode estar associada a distúrbios endócrinos ou metabólicos, uso de drogas ou constituir uma manifestação paraneoplásica de um tumor avançado. Mulheres são três vezes mais afetadas que homens, com média de idade de 40 a 70 anos.

As neoplasias mais frequentemente associadas são tumores de cólon, pulmão e mama. Tornam-se necessários uma extensa história clínica e exame físico, associados a triagem laboratorial, radiografia de tórax, colonoscopia e, em mulheres, mamografia.

Como a maioria dos casos já é diagnosticada em estágios muito avançados, o prognóstico é ruim, com mortalidade elevada em poucos meses.

Ictiose adquirida

Trata-se de um distúrbio da queratinização caracterizado por pele seca, áspera e com descamação, particularmente localizado de modo simétrico nas superfícies extensoras, tronco e couro cabeludo. Costuma poupar flexuras, palmas e plantas.

Entre suas causas, a mais frequente é a origem paraneoplásica, associada ao linfoma de Hodgkin e a outros tumores hematológicos. Outros tumores já descritos são rhabdomiossarcoma, leiomiossarcoma, sarcoma de Kaposi e tumores sólidos de pulmão, colo, mama, estômago e laringe. Já entre as causas não neoplásicas, estão distúrbios endócrinos (principalmente hipotireoidismo), doenças autoimunes, causas

infecciosas (síndrome da imunodeficiência adquirida e hanseníase), deficiências nutricionais, doença renal crônica e medicações.

Geralmente surge várias semanas ou meses após a detecção do câncer.

Sua evolução acompanha a da neoplasia de base, constituindo um bom parâmetro para acompanhar resposta terapêutica e sugerir recidivas.

Pênfigo paraneoplásico

Dermatose autoimune, caracterizada por erupção vesicobolhosa mucocutânea polimorfa, com frequente acometimento oral. Podem ocorrer ulceração da conjuntiva ocular e da região genital, formando um quadro semelhante ao da síndrome de Stevens-Johnson.

Os tumores relacionados são de linhagem hematológica, principalmente linfomas não Hodgkin, tumor de Castleman, timoma e leucemia linfocítica crônica. Existem relatos do encontro de carcinomas de próstata, rim, fígado e colo de útero, além de melanoma e outros tumores de pele.

O tratamento consiste na administração de corticosteroides sistêmicos associados a imunomoduladores, medicações citostáticas, plasmaférese, imunoglobulina intravenosa e um anticorpo monoclonal anti-CD20, o rituximabe, além do tratamento da neoplasia de base. O prognóstico é ruim, evoluindo a óbito em mais de 90% dos casos.

Sinal de Leser-Trélat

Refere-se ao surgimento abrupto de múltiplas queratoses seborreicas que afetam primariamente o tórax e o dorso, seguidos de extremidades, face, abdome, pescoço e axila em paciente com neoplasia conhecida ou oculta (Figura 37.1).

O sinal de Leser-Trélat afeta principalmente indivíduos com média de 61 anos, sem predileção racial ou de sexo. A associação com malignidade permanece controversa, uma vez que a queratose seborreica é uma entidade comum em idosos, a faixa etária mais acometida. Contudo, há relatos que sugerem a ipsilateralidade das lesões com a neoplasia, indicando que o sinal de Leser-Trélat pode realmente existir.

Cerca de metade das neoplasias associadas refere-se a adenocarcinomas, presentes em 32% no trato gastrintestinal, sendo a neoplasia gástrica o acometimento mais comum, seguida de cólon e reto.

O tratamento dessa dermatose não costuma ser indicado.



Figura 37.1 Sinal de Leser-Trélat. Paciente apresentava câncer de mama.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pele pode contribuir no diagnóstico de diversas patologias sistêmicas, como as malignidades internas. É de extrema importância que o médico reconheça as principais manifestações paraneoplásicas cutâneas para realizar o diagnóstico e a terapêutica precocemente, o que resulta em maiores chances de cura e melhor prognóstico ao paciente.

BIBLIOGRAFIA

Belda Junior W, Di Chiacchio N, Criado P. Tratado de dermatologia. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2018.
Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. Dermatologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.

- Caccavale S, Brancaccio G, Agozzino M, Vitiello P, Alfano R, Argenziano G. Obligate and facultative paraneoplastic dermatoses: an overview. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2018;8(3):191-7.
- Dourmishev L, Draganov P. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol*. 2009;15(35):4372-9.
- Ehst B, Minzer-Conzetti K, Swerdlin A, Devere TS. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *Curr Probl Surg*. 2010;47(5):384-445.
- Hovenden A. Hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with malignancy. *Clin Dermatol*. 1993;11(1):99-106.
- Kluger N, Guillot B. Sign of Leser-Trelat with an adenocarcinoma of the prostate: a case report. *Cases J*. 2009;2:8868.
- Lee A. Skin manifestations of systemic disease. *Aust Fam Physician*. 2009;38(7):498-505.
- Ortega-Loayza AG, Gutierrez EL, Bobbio L, Ramos W, Paz PC de, Galarza C. Manifestações cutâneas de doenças malignas em um hospital terciário de um país em desenvolvimento. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):736-42.
- Owen C. Cutaneous manifestations of internal malignancy. UpToDate; 2018.
- Ramos-e-Silva M, Carvalho J, Carneiro S. Cutaneous paraneoplasia. *Clin Dermatol*. 2011;29(5):541-7.
- Silva, JA da, Igreja AC de SM, Freitas AF, Costa IMC, Mesquita K de C, Lucas ICRN et al. Manifestações cutâneas paraneoplásicas: conceitos e atualizações. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):9-22.
- Thiers B, Sahn R, Callen J. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(2):73-98.
- Yuste C, Unamuno P. Cutaneous manifestations of systemic malignancies: part 2. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(7):543-53.

INTRODUÇÃO

O prurido é uma incômoda percepção cutânea que provoca o desejo de coçar, representando o principal sintoma dermatológico e podendo, ainda, ser causado por patologias sistêmicas. Pode ocorrer com (p. ex., no contexto de um distúrbio sistêmico subjacente) ou sem lesões primárias na pele.

É capaz de prejudicar a qualidade de vida e deve levar o médico a procurar uma etiologia subjacente e implementar um tratamento, obtido de modo específico ou inespecífico.

CLASSIFICAÇÃO

Classifica-se o prurido em:

- Pruridoceptivo: inicia-se a partir de uma dermatose prévia (urticária, dermatite atópica)
- Neurogênico: surge pela ação de mediadores no sistema nervoso, sem o acometimento de lesões orgânicas (administração de medicamentos como os opioides)
- Neuropático: por lesões no sistema nervoso (notalgia parestésica, neoplasias de medula espinal, doenças inflamatórias desmielinizantes do cérebro)
- Psiquiátrico: procedência psiquiátrica.

Existem também as síndromes crônicas de prurido, como:

- Autotóxico: difuso e associado a patologias sistêmicas e gravidez
- Asteatosíco: difuso, ocorre pela redução do manto lipídico na pele e pela alteração na maturação da epiderme
- Anogenital: causado por dermatoses ou doenças urogenitorretais ou até mesmo fisiológicas pela grande concentração de terminações nervosas
- Orelha externa – prurido do meato acústico: inicia-se pelo processo inflamatório do meato acústico, seguido de prurido. Dermatite seborreica é a causa mais comum.

O prurido relacionado com envolvimento sistêmico pode ser evidenciado pelos seguintes exemplos:

- Prurido renal: sintoma paroxístico localizado ou generalizado em pacientes com insuficiência renal crônica
- Prurido colesterolítico: quase todas as doenças hepáticas podem apresentar prurido, mas as mais associadas são cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, coledocolitíase obstrutiva, carcinoma do ducto biliar, colesterolase, hepatite C crônica, infecção viral e outras formas de hepatite viral
- Prurido hematológico: muitas doenças hematológicas associam-se a prurido, como deficiência de ferro e policitemia vera
- Prurido paraneoplásico: praticamente qualquer malignidade pode induzir o prurido como um fenômeno paraneoplásico (p. ex., doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, leucemia)
- Prurido endócrino: associado a doenças da tireoide, mais frequentemente ao hipertireoidismo e ao diabetes melito
- Prurido no HIV e na AIDS: ocasionalmente pode ser o sintoma inicial da AIDS
- Prurido na gestação: o sintoma pode ter múltiplas etiologias na gestante
- Prurido farmacológico: basicamente qualquer medicação pode estar relacionada com o prurido
- Prurido psicogênico: considerado apenas se forem excluídas todas as outras causas
- Etiologia neurológica de prurido e disestesia: a disestesia é definida como uma sensação anormal, como formigamento, queimação, dormência ou prurido. Pode resultar de anormalidades no sistema nervoso central (neurogênico) ou no sistema nervoso periférico (neuropático), como prurido braquioradial, notalgia parestésica, meralgia parestésica, síndrome dolorosa da disestesia anogenital e neuralgia trigeminal.

Já o prurido relacionado com doenças dermatológicas pode compreender uma manifestação de:

- Infestações/picadas: escabiose, pediculose, picadas de insetos
- Inflamação: dermatite atópica, dermatite de contato, dermatite seborreica, psoríase, pitiríase rubra pilar, líquen simples crônico, urticária, farmacodermia, mastocitose etc.
- Neoplasias relacionadas com a pele
- Síndromes genéticas
- Outras.

Vale lembrar que o prurido crônico pode resultar em lesões, como o prurigo nodular e o líquen simples crônico (hipertrofia da epiderme resultante do hábito crônico e habitual da coçadura da pele).

ABORDAGEM

É essencial realizar uma anamnese precisa para identificar a causa. O prurido pode ser caracterizado de acordo com o tempo (agudo ou crônico), a localização (localizado ou generalizado), a intensidade (discreto ou grave) e a duração (contínuo ou por surtos). Sua causa pode ser desencadeada por fatores externos, como alteração de temperatura, agentes químicos, estímulos ambientais e medicações. Ao efetuar o exame físico, atentar-se à localização, à simetria das lesões e à existência de sinais de coçadura. Na suspeita de quadro sistêmico, solicitar exames complementares, como hemograma completo, função hepática, renal e tireoidiana, hemoglobina glicada, velocidade de hemossedimentação, sorologia para HIV e radiografia de tórax.

Na ausência de evidência clínica de doença de pele primária, o exame histológico por uma biopsia de pele raramente é útil, mas não recomendado como parte da investigação de rotina. Todos os pacientes com prurido generalizado de causa não reconhecida devem ser acompanhados regularmente, desde que o sintoma persista.

TRATAMENTO

É fundamental orientar o paciente quanto às medidas gerais: manter as unhas curtas para evitar infecções secundárias; banhos curtos, com temperatura fria ou morna e sem o uso de esfoliantes; usar emolientes com pH baixo e sem álcool, para diminuir a irritação, além de reparar a barreira cutânea; e evitar o uso de roupas com tecido sintético.

O tratamento tópico consiste no uso de corticosteroides de baixa potência, inibidores de calcineurina tópicos (tacrolimo e pimecrolimo), capsaicina (0,025 a 0,1%), doxepina (5%), anestésicos tópicos (lidocaína e prilocaína) e agentes refrescantes (mentol creme a 5% e cânfora).

O tratamento sistêmico abrange o uso de anti-histamínicos (hidroxizine, doxepina, difenidramina); neurolepticos (gabapentina e pregabalina) nos pruridos de causa neuropática; antidepressivos, como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (prurido noturno, colestático e psicogênico), inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (prurido renal, colestático, associado a linfomas), e tricíclicos (neuropático e psicogênico); e antagonistas e agonistas opioides para prurido renal ou hepático. O tratamento físico engloba fototerapia (UVB, UVB Narrow Band e PUVA) e acupuntura.

BIBLIOGRAFIA

- Azulay RD, Azulay DR. Dermatologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
- Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. 3. ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
- Bologna JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. Dermatologia essencial. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
- Rivitti EA. Dermatologia de Sampaio e Rivitti. 4. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2018.
- Rook A. Textbook of dermatology. 8. ed. Oxford: Blackwell; 2010.

Tamires Veríssimo + Renato Shintani Hikawa

TUMORES BENIGNOS

Queratose seborreica

Um dos tumores benignos mais comuns, surge durante a 4^a década de vida, sem predileção por sexo. Em geral, os tumores são múltiplos, mas também podem ser solitários, com tamanhos variados (alguns milímetros a poucos centímetros). Ainda, evoluem de uma mácula acastanhada a enegrecida e podem progredir até se tornarem papulares ou verrucosos. São bem demarcados, de superfície áspera e friável. Na evolução, tornam-se hiperqueratóticos, espessos, com aspecto graxento (Figura 39.1). São mais comuns na face, no pescoço e no tronco (especialmente no dorso superior). Não surgem em mucosas ou na região palmoplantar.

Hiperplasia sebácea

Representa um aumento benigno das glândulas sebáceas, portanto não é considerada uma neoplasia verdadeira. Está associada à queda na produção de andrógenos, à menor renovação celular, à exposição solar e ao uso de ciclosporina.

Bastante frequente, apresenta-se como uma ou múltiplas pápulas erítêmato-amareladas, de 1 a 3 mm, isoladas ou confluentes, ocasionalmente como telangiectasias, com uma depressão central que corresponde a um óstio do infundíbulo folicular central (Figura 39.2). Geralmente, localiza-se na face – sobretudo fronte, glabella, nariz, infra-orbicular e próximo à implantação dos cabelos – e, algumas vezes, na parte superior do tronco.

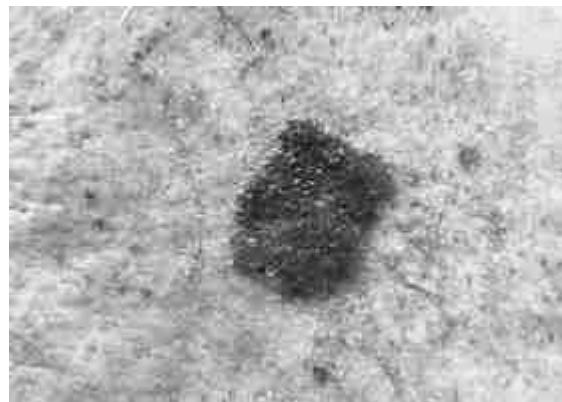


Figura 39.1 Queratose seborreica.

Clinicamente, o principal diagnóstico diferencial se dá com carcinoma basocelular (CBC) em estágio inicial.

Siringoma

Neoplasia anexial benigna que apresenta diferenciação ductal (siringeal), tanto de linhagem apócrina quanto écrina, sendo uma condição frequente, sobretudo em mulheres. Geralmente múltipla, apresenta-se como pápulas pequenas, firmes, normocrônicas (Figura 39.3), eritematosas ou hipocrônicas, eventualmente de 1 a 3 mm e coalescendo. Localizam-se em qualquer local do corpo, porém são mais frequentes na face, principalmente nas pálpebras inferiores e na região periorbitária.

Acrocórdon

Lesão fibrosa mais comum da pele, ocorre em aproximadamente 50% dos adultos. Apesar de ter a etiologia desconhecida, frequentemente é observada em pacientes obesos e com diabetes melito. Além disso, aumenta durante o 2º semestre de gestação com possível regressão espontânea no pós-parto.

Caracteriza-se por pápulas pedunculadas, filiformes, de consistência macia, com pequena dimensão e coloração variando de eritêmato-acastanhada (Figura 39.4) a normocrômica.

Refere-se a lesões assintomáticas que podem se tornar dolorosas se traumatizadas ou infartadas, únicas ou múltiplas e que variam de pápulas de poucos milímetros a alguns centímetros conforme a localização. Quando de maior dimensão, apresentam-se como se fossem uma herniação do tecido conjuntivo. Localizam-se principalmente em áreas de dobras, como pescoço, axila e virilha.

Dermatofibroma

Também conhecido como histiocitoma fibroso, trata-se do segundo tumor fibro-histiocítico mais comum da pele (após os acrocórdons).

É principalmente observado em adultos jovens entre a 3ª e a 4ª década de vida, com maior frequência em mulheres e predileção pelas extremidades inferiores.

Trata-se de pápulas ou nódulos, hiperpigmentados ou eritêmato-acastanhados, sólidos, levemente elevados, que normalmente medem de poucos milímetros a 1 cm de diâmetro (Figura 39.5); lesões maiores, acima de 2 ou até 5 cm, são raras.

À palpação, podem parecer aderidos ao tecido subcutâneo e apresentam tamanho bem maior do que aparentam; também podem ser dolorosos. Comprimir a lesão gentilmente resulta no movimento do tumor para baixo, também conhecido como "sinal de depressão".



Figura 39.2 Hiperplasia sebácea.



Figura 39.3 Siringoma.



Figura 39.4 Acrocórdon.



Figura 39.5 Dermatofibroma.

Nevo melanocítico comum adquirido

Tumor benigno de melanócitos/nevócitos, sua prevalência está relacionada com idade, raça, fatores genéticos e ambientais. No início da infância, há poucos nevos, porém eles aumentam em número e alcançam um pico na 3^a década de vida, tendendo, a partir de então, a desaparecer com o avançar da idade. É mais prevalente em pacientes de pele mais clara.

Os nevos melanocíticos mais comuns se classificam, histopatologicamente, em juncional, intradérmico e composto, cujas células névicas estão localizadas, respectivamente, na camada basal da epiderme, no nível da derme e em ambos.

Inicialmente, a lesão se caracteriza por mácula enegrecida que vai se tornando elevada e despigmentada, evoluindo para pápula ou nódulo, bem circunscritos, redondos ou ovoides, que podem ganhar aspecto papilomatoso ou pedunculado; a cor também varia, de preto, castanho, amarelo, azulado, marrom (Figura 39.6) até mesmo normocrômico. Em geral, as lesões medem menos de 6 mm, e sua quantidade varia de uma, poucas ou, mais raramente, dezenas.

Existe uma correlação clínico-patológica, como descrito a seguir:

- Juncionais: máculas com discreta acentuação das linhas da pele, geralmente planas ou minimamente elevadas, porém de superfície bem lisa e sem pelos, de coloração uniforme, marrom-médio a escuro
- Intradérmicos: em geral mais elevados, apresentam tons mais claros de marrom, discretamente acaestanhados ou normocrônicos
- Compostos: apresentam graus variáveis de elevação e são mais pigmentados que os intradérmicos e um pouco mais claros que os juncionais, com superfície muitas vezes papilomatosa.

Apesar de benignos, quando os nevos melanocíticos adquiridos apresentam modificação, aparência clínica atípica e irritação repetida, indica-se a remoção da lesão.

Nevo rubi

Também chamado de hemangioma rubi e angioma rubi, trata-se de proliferações vasculares adquiridas mais frequentes, caracterizadas pelo aumento no número de vasos.

Raro antes da adolescência, surge principalmente em adultos jovens, aumentando em número e tamanho com a idade.

Refere-se a pápulas eritematosas pequenas pouco compressíveis, arredondadas, bem circunscritas, de coloração avermelhada, aspecto brilhante e com poucos milímetros de diâmetro (Figura 39.7), localizadas especialmente no tronco e nos membros superiores.



Figura 39.6 Nevo melanocítico comum ad-quirido.



Figura 39.7 Nevo rubi.

TUMORES PRÉ-MALIGNOS

Queratoose actínica

Com prevalência estimada de 6 a 26%, a queratoose actínica (QA) é classificada como lesão pré-maligna, uma vez que apresenta queratinócitos atípicos limitados à epiderme.

É considerada o principal precursor de carcinoma espinocelular (CEC); apesar de o risco anual de progressão ser baixo (0 a 0,53%), o risco cumulativo para um paciente com lesões múltiplas ao longo do tempo é substancial. A probabilidade de um CEC invasivo evoluir a partir de uma QA foi estimada em uma taxa de 0,075 a 0,096% por lesão por ano.

Adultos entre 20 e 29 anos têm baixa incidência – máximo de 10% – enquanto, entre 60 e 69 anos, pode-se chegar a 80%. Indivíduos com maior risco de apresentar tais lesões incluem idosos, aqueles com tipos de pele mais claros e com história de exposição solar crônica.

A lesão primária se caracteriza por uma pápula eritematosa áspera, com escama branca a amarelada, bordas indefinidas, variando em tamanho de poucos milímetros a placas confluentes com vários centímetros.

Lesões mais avançadas são normalmente espessas, achatadas, ásperas ou descamativas, com 1 a 6 mm de diâmetro, bem definidas com hiperqueratoose e eritema mais visíveis (Figura 39.8). Podem variar em tamanho, por vezes chegando a alguns centímetros de diâmetro.

Acometem a pele com dano solar crônico e são acompanhadas por elastose solar, despigmentação, descoloração amarelada, efélides e telangiectasias.



Figura 39.8 Queratoose actínica.

Há preferência por localizações em áreas expostas, como couro cabeludo, topo das orelhas, face (fronte superior, proeminência supraorbitária, ponte nasal, região malar), V do decote, dorso dos antebraços e mãos.

Sua evolução e prognóstico podem persistir, regredir ou sofrer transformação maligna em CEC.

Quando há induração ou espessamento, sensibilidade à palpação, dor e ulceração, deve-se atentar para a possível evolução para CEC, tornando necessária, portanto, a realização de biopsia e do exame histopatológico.

TUMORES MALIGNOS

Existem três tipos principais de cânceres de pele – CBC, CEC e melanoma –, sendo os dois primeiros mais prevalentes e que apresentam prognósticos substancialmente melhores em comparação ao melanoma, geralmente o mais agressivo. No Brasil, há um risco estimado de aparecimento de câncer de pele não melanoma, para cada ano do biênio 2018-2019, de 82,53 casos novos a cada 100 mil homens e 75,84 a cada 100 mil mulheres. Quanto ao melanoma, apesar de sua baixa incidência, representando somente 1% dos cânceres de pele, tem letalidade elevada, apresentando as maiores taxas de mortalidade.

O principal fator de risco para os cânceres de pele melanoma e não melanoma consiste na exposição excessiva à radiação solar ultravioleta. Outros fatores, como pele, olhos e cabelos claros, história familiar ou pessoal de câncer de pele, imunossupressão e transplantados em uso de imunossupressores (azatioprina e ciclosporina), podem aumentar o risco de desenvolver câncer de pele.

Carcinoma basocelular

Trata-se de um tumor constituído de células morfológicamente semelhantes às células basais da epiderme e a neoplasia maligna mais comum, representando 71,4% dos tumores malignos da pele.

Incide preferencialmente na idade adulta (mais de 90% acima dos 30 anos de idade) e pode se apresentar de várias formas clínicas, embora dois aspectos sejam comuns: a ocorrência de telangiectasias e o aspecto perláceo. Dessa forma, a lesão mais característica é a lesão perlácea, uma pápula translúcida e brilhante de coloração amarelo-palha.

Seu desenvolvimento se restringe à pele que contém unidades pilossebáceas, localizando-se preferencialmente a região cefálica (cerca de 90%), seguida do tronco e, finalmente, dos membros. O acometimento de mucosas ocorre exclusivamente por contiguidade.

Existem quatro tipos clínico-patológicos principais de CBC: nodular, superficial, morfeiforme e fibroepitelial.

As lesões da CBC nodular, tipo mais comum, caracterizam-se por pápula perolada brilhante ou nódulo com uma superfície lisa e telangiectasias arbóreas (Figura 39.9). Como complicação, podem aumentar de tamanho e ulcerar. São mais comumente encontradas na face, sobretudo nas regiões malares, nas pregas nasolabiais, na fronte e nas pálpebras.

CBC superficial é o subtipo mais comum em grupos etários mais jovens, caracterizando-se por pápula ou mácula eritematosa bem circunscrita, com diâmetro variando de poucos milímetros a vários centímetros; mais comum no tronco e nas extremidades.

Subtipo menos comum, o CBC morfeiforme apresenta-se como uma área de endurecimento com bordas rosa-claro a esbranquiçadas mal definidas, que se assemelham a uma cicatriz ou placa de morfeia.

CBC fibroepitelial é uma variante rara da CBC que geralmente se apresenta como uma placa séssil normocrômica ou rosada ou papulonodulares pedunculados com uma superfície lisa sobretudo no tronco, especificamente no dorso inferior. Embora todos os tipos de CBC possam ulcerar, essa alteração é observada com mais frequência no tipo nodular.

Em relação ao prognóstico e à evolução, os CBC compreendem tumores de crescimento muito lento, indolentes, com capacidade invasiva localizada e destrutiva. O prognóstico pode ser ruim conforme a

localização e a manifestação clínica. Tumores localizados nos planos de fusão da pele (sulco nasogeniano, nasolabial e prega pré-auricular – “H da face”) têm maior chance de recidivar, assim como tumores maiores que 2 cm, CBC esclerodermiformes, com invasão perineural ou vascular e em pacientes imunodeprimidos. Metástases são raras (0,0028 a 0,55%) e, quando ocorrem, incidem mais comumente em linfonodos, pulmão, ossos e fígado.

Deve-se ficar atento, uma vez que pacientes com história prévia de CBC têm 10 vezes mais chance de apresentar um subsequente em comparação ao restante da população.

O diagnóstico se baseia nas características clínicas da lesão. Deve-se suspeitar quando qualquer lesão apresenta sangramento espontâneo ou por mínimos traumas, crescimento súbito ou sintomatologia local. A biopsia e o exame histopatológico são essenciais e decisivos.

Carcinoma espinocelular

Origina-se da proliferação atípica de células da camada espinhosa da epiderme, podendo acometer tanto pele quanto mucosas, com capacidade de invasão local e de metastatizar. Apesar de sua frequência ser menor que a do CBC, representa cerca de 20% dos cânceres cutâneos. Surge com maior frequência em homens (54%) e em pessoas com mais de 50 anos, atingindo preferencialmente indivíduos de pele e olhos claros, nas áreas fotoexpostas. Trata-se do tumor cutâneo mais comum em pacientes transplantados. Caracteriza-se por pápulas, nódulos e lesões em placa, além de ser geralmente normocrômico ou eritematoso, raramente com variantes pigmentadas. O grau de escamas associadas varia, com algumas lesões se tornando bastante hiperqueratóticas. Pode também apresentar outras alterações secundárias, como crostas, erosões e ulcerações (Figura 39.10). As localizações mais comuns são as áreas fotoexpostas, sobretudo face, dorso das mãos, pescoço e canelas.

Pode surgir em pele sã, embora, mais frequentemente, origine-se em pele alterada por um processo anterior: queratoses actínicas e tóxicas, radiodermites, úlcera crônica, doenças cutâneas crônicas (p. ex., lúpus vulgar) e cicatrizes de queimaduras (p. ex., úlcera de Marjolin).



Figura 39.9 Carcinoma basocelular.



Figura 39.10 Carcinoma espinocelular.

Quando em áreas de exposição solar crônica, exibe um comportamento relativamente indolente. No entanto, pode apresentar crescimento rápido, principalmente em imunossuprimidos. O desenvolvimento de

metástases é infrequente (menos de 5% do total).

Os principais fatores de risco para metástase em CEC invasivo são: espessura do tumor maior do que 2 mm; diâmetro maior que 2 cm; localização no ouvido, nos lábios e nas mucosas (língua, vulva e pênis); origem em cicatrizes (queimadura ou radiação); histologicamente pouco diferenciado ou não diferenciado; e imunossupressão.

Após a suspeita de lesão com hipótese diagnóstica de CEC, deve-se realizar exame clínico completo, incluindo a palpação de linfonodos regionais. O exame histopatológico é essencial para diagnóstico e prognóstico do paciente.

Melanoma

Representa 4% dos tumores cutâneos malignos, sendo o câncer da pele de maior morbimortalidade, por seu potencial metastático e consequente letalidade. Originário dos melanócitos, sua etiologia é mais comumente a cutânea primária, a forma mais prevalente. Pode, eventualmente, se originar em outras áreas, como olhos (interior do trato uveal), mucosas (oral, conjuntival, vaginal) e meninges (leptomeninges).

Ocorre em todas as etnias, sendo raro em pacientes com fotótipo alto (nestes, a localização frequente é palmoplantar); naqueles com fotótipo baixo, os melanomas são mais usuais quanto mais claros a pele, os olhos e os cabelos e maior a presença de efélides ou número de nevos, sobretudo os atípicos.

Antes dos 60 anos, apresenta localização mais frequente no tronco em homens e nos membros inferiores em mulheres. No sexo feminino, o prognóstico é melhor em todos os estágios do melanoma.

Quando não diagnosticado precocemente, ainda na fase de crescimento radial, esse tipo de tumor infiltra a derme atingindo a fase de crescimento vertical, o que aumenta o índice de metástase e resistência a terapias convencionais, sendo responsável por mais de 77% das mortes por câncer de pele.

Os principais fatores de risco para seu desenvolvimento incluem história familiar de melanoma cutâneo, fotótipo baixo (tendência para se queimar e incapacidade de se bronzear), cabelos e olhos claros, distúrbios de reparo no defeito do DNA (como xeroderma pigmentoso), exposição solar intensa intermitente ou crônica, residência em altitudes equatoriais, uso de câmaras de bronzeamento (especialmente em idade inferior a 35 anos), imunossupressão, aumento do número total de nevos melanocíticos adquiridos (maior que 100) e atípicos (maior que 5).

Classicamente, divide-se em quatro formas clínicas: melanoma superficial disseminado, melanoma nodular, melanoma lento maligno e melanoma lentiginoso acral. Embora a maioria deles apresente cor marrom-escura por deposição de melanina, alguns variam entre o normocrômico até o rosa-avermelhado (melanoma amelanótico).

O melanoma superficial disseminado representa o tipo mais comum de melanoma cutâneo em indivíduos de pele clara, sendo responsável por cerca de 60 a 70% de todos os melanomas cutâneos. Seu diagnóstico é mais frequente entre as idades de 30 e 60 anos. Caracteriza-se por mácula de coloração variável (negra, acastanhada, rósea e esbranquiçada), bordas chanfradas e crescimento assimétrico (Figura 39.11). Depois de uma fase de crescimento, pode se caracterizar por pápula ou nódulo. É mais frequente no tronco em homens e nas pernas em mulheres.

O melanoma nodular é o segundo tipo mais comum de melanoma cutâneo em indivíduos de pele clara, correspondendo a 15% dos casos. É diagnosticado com maior frequência na 6^a década de vida e em homens. Clinicamente, inicia-se como pápula ou nódulo pigmentado (coloração preto-azulada), com crescimento vertical, principalmente em áreas expostas à luz solar intermitente, podendo se desenvolver rapidamente ao longo de meses em alguns pacientes. Em geral, localiza-se no tronco, na cabeça e no pescoço.



Figura 39.11 Melanoma.

O melanoma lentigo maligno representa uma minoria de melanomas cutâneos (cerca de 10%) e é diagnosticado com maior frequência durante a 7^a década de vida. Apresenta evolução lenta de vários anos e, em geral, se localiza em áreas cronicamente danificadas pelo sol, mais comumente na face (sobretudo nariz e bochecha), no pescoço e nos membros superiores. Geralmente se caracteriza por mácula hipocrônica acastanhada de bordas irregulares e assimétrica, com um crescimento lento periférico (radial) insidioso. Surge como uma lesão precursora chamada lentigo maligno (*melanoma in situ*), dos quais 5% progredem para melanoma invasivo.

O melanoma lentiginoso acral é o tipo de melanoma menos comum nos caucasianos, representando 2 a 8% dos casos. No entanto, representa uma porcentagem desproporcional dos melanomas diagnosticados em negros (até 70%) e asiáticos (até 45%). É diagnosticado com maior frequência na 7^a década de vida e se caracteriza por mácula assimétrica, marrom ao preto, com variação de cores e bordas irregulares, normalmente nas palmas das mãos e plantas dos pés ou próximo ao aparelho ungual.

O melanoma amelanótico caracteriza-se clinicamente pela falta de pigmento. Todas as quatro variantes principais de melanoma cutâneo podem ser amelanóticas, o que dificulta o diagnóstico clínico e histopatológico.

Deve-se suspeitar de melanoma em lesões com aparecimento súbito de manchas ou nódulos de crescimento rápido, sintomatologia (como sensação de prurido, sangramento, inflamação ou ulceração) e mudança na cor, forma ou tamanho de uma lesão de pele pigmentada preexistente.

A suspeita clínica de melanoma fundamenta-se na regra do ABCDE – A (assimetria), B (bordas irregulares), C (cores diversas), D (diâmetro maior ou igual a 6 mm) e E (evolução) – ou seja, qualquer alteração que tenha ocorrido na lesão. Também deve ser valorizado o sinal do “patinho feio”, baseado na apresentação clínica de uma lesão que se torna suspeita por destoar visualmente das demais ao redor.

Na avaliação de um paciente com hipótese de melanoma, deve-se realizar um histórico médico completo com foco principalmente em fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma (citados anteriormente). Uma história detalhada da lesão específica em questão, avaliando se a lesão já existia no nascimento ou se se desenvolveu em um sinal preexistente, ou se apresentou alteração na forma, tamanho ou cor e em quanto tempo ocorreram tais mudanças, ou se apresentou sangramento, prurido ou ulceração. Avaliar também sintomas sistêmicos e questionar sobre antecedentes familiares. O exame físico deve ser realizado com avaliação completa de pele e mucosas, pesquisa de linfonodos e palpação do abdome. Avaliar também sinais e sintomas dos aparelhos mais acometidos por metástases: pulmão (18 a 36%), sistema nervoso central (12 a 20%), fígado (14 a 20%), ossos (11 a 17%), tubo gastrintestinal (1 a 7%) e pele, subcutâneo ou linfonodo (42 a 59%).

Lesões suspeitas precisam ser encaminhadas para melhor avaliação por dermatoscopia e para avaliar a necessidade de realização de histopatológico.

BIBLIOGRAFIA

- Azulay RD, Azulay DR, Abulafia LA. Azulay dermatologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
- Banik R, Lubach D. Skin tags: localization and frequencies according to age and sex. Dermatologica. 1987;174(4):180-3.
- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R. Dermatologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
- Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(Suppl. 2):5-7.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
- Jackson JM, Alexis A, Berman B, Berson DS, Taylor S, Weiss JS. Current understanding of seborrheic keratosis: prevalence, etiology, clinical presentation, diagnosis, and management. J Drugs Dermatol. 2015;14(10):1119-25.
- Junior WB, Chiacchio ND, Criado, PR. Tratado de dermatologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2014.
- Koyuncu BU, Karaca M, Sari F, Sari R. Is skin tag associated with diabetic macro and microangiopathy? J Natl Med Assoc. 2018;110(6):574-8.
- NCCN Guidelines for patients. Melanoma. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/melanoma/2/>. Acesso em: 28 nov. 2018.
- NIH National Cancer Institute. Melanoma treatment. Disponível em: https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq#link/_5_toc. Acesso em: 28 nov. 2018.
- NIH National Cancer Institute, Skin Cancer Screening. Disponível em: https://www.cancer.gov/types/skin/hp/skin-screening-pdq#section/_. Acesso em: 28 nov. 2018.
- Ragunatha S, Inamadar A, Anitha B, Palit A. Cutaneous disorders in 500 diabetic patients attending diabetic clinic. Indian Journal of Dermatology. 2011;56(2):160-4.
- Schmitz L, Gambichler T, Kost C, Gupta G, Stückler M, Stockfleth E, et al. Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratoses. Br J Dermatol. 2019;180(4):916-21.
- Winton GB, Lewis CW. Dermatoses of pregnancy. J Am Acad Dermatol. 1982;6(6):977-98.

Parte 5

Gastrenterologia

Orlando Ambrogini Junior • Luciana Miguel Gomes de Barros •
Álvaro Henrique de Almeida Delgado

INTRODUÇÃO

A constipação intestinal é uma condição crônica, relevante pela alta prevalência, com importante morbidade e custos elevados. Com frequência, define-se como menos de três evacuações por semana, mas pode incluir outras queixas, como fezes endurecidas ou ressecadas, aumento do esforço evacuatório, necessidade de manobras digitais, tenesmo e sensação de evacuação incompleta.

Trata-se de um dos distúrbios mais frequentes do trato gastrintestinal e acomete aproximadamente 15% da população adulta – sobretudo mulheres (diferenças hormonais e questões culturais) – e 60% da população idosa (polifarmácia, mobilidade reduzida, baixa ingestão hídrica). Em virtude de sua prevalência e caráter crônico, a constipação intestinal representa um problema de saúde pública, responsável por promover um impacto socioeconômico, com altas taxas de ausência no trabalho, e piora significativa na qualidade de vida.

ETIOLOGIA

É bem estabelecida na literatura a classificação da constipação intestinal em duas categorias: primária (funcional e idiopática) e secundária.

A constipação intestinal primária pode ser subdividida em constipação intestinal de trânsito normal, constipação intestinal de trânsito lento e distúrbios do assoalho pélvico. Já a constipação intestinal secundária se manifesta como consequência de:

- Doenças neurológicas: doença de Parkinson, acidente vascular encefálico, tumores do sistema nervoso central, esclerose múltipla, neuropatia autonômica, lesões medulares (meningocele, *tabes dorsalis*, traumas), doença de Hirschsprung e doença de Chagas
- Doenças endócrino-metabólicas: diabetes melito, hipopotassemia, hipercalcemias, uremia, hipotireoidismo, hipopituitarismo, hiperparatiroidismo
- Obstruções mecânicas: estenoses, retocele, neoplasia colorretal, compressão extrínseca tumoral, complicação pós-cirúrgica
- Medicamentos: opioides, amiodarona, anticonvulsivantes, antidepressivos, anticolinérgicos, verapamil, furosemida, bifosfonatos, entre outros.

Constipação intestinal de trânsito normal constitui o subtipo mais comum, situação, em que, apesar de o tempo de passagem pelo cólon ser normal, o paciente se queixa de fezes endurecidas ou dificuldade para evacuar. Condições psicossociais, como depressão, ansiedade e somatização, frequentemente estão associadas.

A constipação intestinal de trânsito lento (chamada de inércia colônica nos casos mais graves) caracteriza-se por evacuações infrequentes, geralmente associadas a necessidade de lavagens intestinais, distensão e dor abdominal, consequentes de distúrbios da função motora do cólon, praticamente inexistente.

Distúrbios da defecação são associados à disfunção do assoalho pélvico e do esfíncter anal, em que há uma falha na coordenação da musculatura abdominopélvica associada ao relaxamento inadequado do esfíncter anal (ou, mais frequentemente, do puborrectal) e consequente esvaziamento retal incompleto. Alterações anatômicas (p. ex., retoceles, intussuscepção retal) e distúrbios funcionais representam os principais mecanismos envolvidos.

DIAGNÓSTICO

É fundamental para o diagnóstico de constipação intestinal a coleta de boa história clínica, para reconhecer comorbidades, hábitos de vida e uso de medicamentos, além de antecedentes familiares de doenças colorretais. Torna-se importante avaliar objetivamente o aspecto das fezes, sendo a escala de Bristol um bom instrumento clínico (Tabela 40.1). Pacientes classificados como Bristol 1 e 2 provavelmente apresentam o diagnóstico de constipação intestinal.

O exame físico também é de suma importância, com destaque para a avaliação do períneo e o toque retal, a fim de detectar possíveis fissuras, hemorroidas, massas, prolapo retal, sangramentos, impactação fecal,

contração paradoxal da musculatura puborrectal, entre outros. Com o intuito de padronizar o diagnóstico e o manejo da constipação intestinal funcional, foram elaborados os critérios de Roma IV:¹

1. Dois ou mais dos seguintes achados:
 - Esforço durante mais de $\frac{1}{4}$ (25%) das evacuações
 - Fezes ressecadas ou duras (Bristol 1 e 2) em mais de $\frac{1}{4}$ (25%) das evacuações
 - Sensação de evacuação incompleta em mais de $\frac{1}{4}$ (25%) das evacuações
 - Sensação de bloqueio/obstrução anorrectal em mais de $\frac{1}{4}$ (25%) das evacuações
 - Manobra manual de facilitação da evacuação em mais de $\frac{1}{4}$ (25%) das evacuações
 - Menos de 3 evacuações/semana.
2. Fezes amolecidas são raras sem o uso de laxativos.
3. Critérios insuficientes para síndrome do intestino irritável.

Os critérios devem ter surgido nos últimos 3 meses e iniciado no mínimo 6 meses antes do diagnóstico. Pacientes com critério para constipação intestinal induzida por opioides devem ser distinguidos de constipação intestinal funcional pela dificuldade em diferenciar efeito colateral do opioide e outras causas de constipação intestinal.

Exames complementares

Auxiliam na investigação testes laboratoriais (hemograma, glicemia, dosagem de eletrólitos e função tireoidiana), radiografia abdominal, tempo de trânsito colônico, manometria anorrectal com teste de expulsão do balão retal, defecografia e colonoscopia (idade > 50 anos ou sinais de alarme: perda de peso sem explicação, sangramento anorrectal, história familiar de câncer colorretal).

TRATAMENTO

São muito importantes para o sucesso do tratamento uma boa relação médico-paciente e o esclarecimento sobre o diagnóstico e a evolução.

O tratamento inicial da constipação intestinal funcional consiste em orientações quanto à prática de atividade física, aumento da ingestão hídrica (2 ℥/dia), dieta rica em fibras (> 25 g/dia) e reeducação dos hábitos evacuatorios, estabelecendo horários definidos e obediência ao reflexo evacuatório.

Pacientes refratários às medidas comportamentais devem iniciar tratamento com laxativos, como formadores de bolo fecal (metilcelulose, psílio), emolientes (óleo mineral), osmóticos (polietilenoglicol, lactulose) ou irritativos (bisacodil, sene, picossulfato de sódio). Os supositórios de glicerina também podem ser utilizados.

Também é possível empregar agonistas do receptor 5 HT-4, como o tegaserode e a prucaloprida (1 a 2 mg/dia), os quais aceleram o trânsito intestinal, aumentando o número de evacuações, com boa resposta em pacientes constipados que não responderam aos laxantes osmóticos (Tabela 40.2).

Tabela 40.1 Escala de Bristol de forma das fezes.

Tipo	Aparência	Características
1		Caroços duros e isolados, como castanhas
2		Forma de salsicha, mas encaroçada
3		Forma de salsicha, com rachaduras na superfície
4		Forma de salsicha ou cobra, macia e lisa
5		Porções moles, com margens nítidas
6		Porções moles, com margens

		mal definidas
7		Aquosas, sem porções sólidas

Adaptada de Drossman et al., 2017.¹

Por fim, a terapia de *biofeedback* anorrectal representa uma excelente opção naqueles pacientes com dissinergismo evacuatório, com maior efetividade que o tratamento com laxantes. Consiste em treinamento comportamental, em que a fisiologia anorrectal é monitorada e mostrada ao paciente para que ele possa corrigir as alterações. A abordagem cirúrgica é opção reservada, lembrada nos pacientes refratários a todas as medidas citadas anteriormente. A Figura 40.1 apresenta um algoritmo para manejo terapêutico da constipação intestinal crônica.

Tabela 40.2 Fibras e medicamentos utilizados no tratamento da constipação intestinal.

Terapia	Posologia
Fibras	<i>Psyllium</i> , policarbofila: 1 a 3 vezes/dia
Laxantes osmóticos	Polietilenoglicol: 1 a 2 sachês/dia Lactulose: 20 mL até 3 vezes/dia
Emolientes	Óleo mineral: 1 colher de sopa/dia (evitar em distúrbios da deglutição)
Irritativos	Bisacodil, sene: 1 a 2 vezes/dia (evitar uso prolongado)
Agonistas do receptor 5 HT-4	Tegaserode: 2 vezes/dia Prucaloprida: 1 a 2 mg/dia

Adaptada de Mearin et al., 2016.²

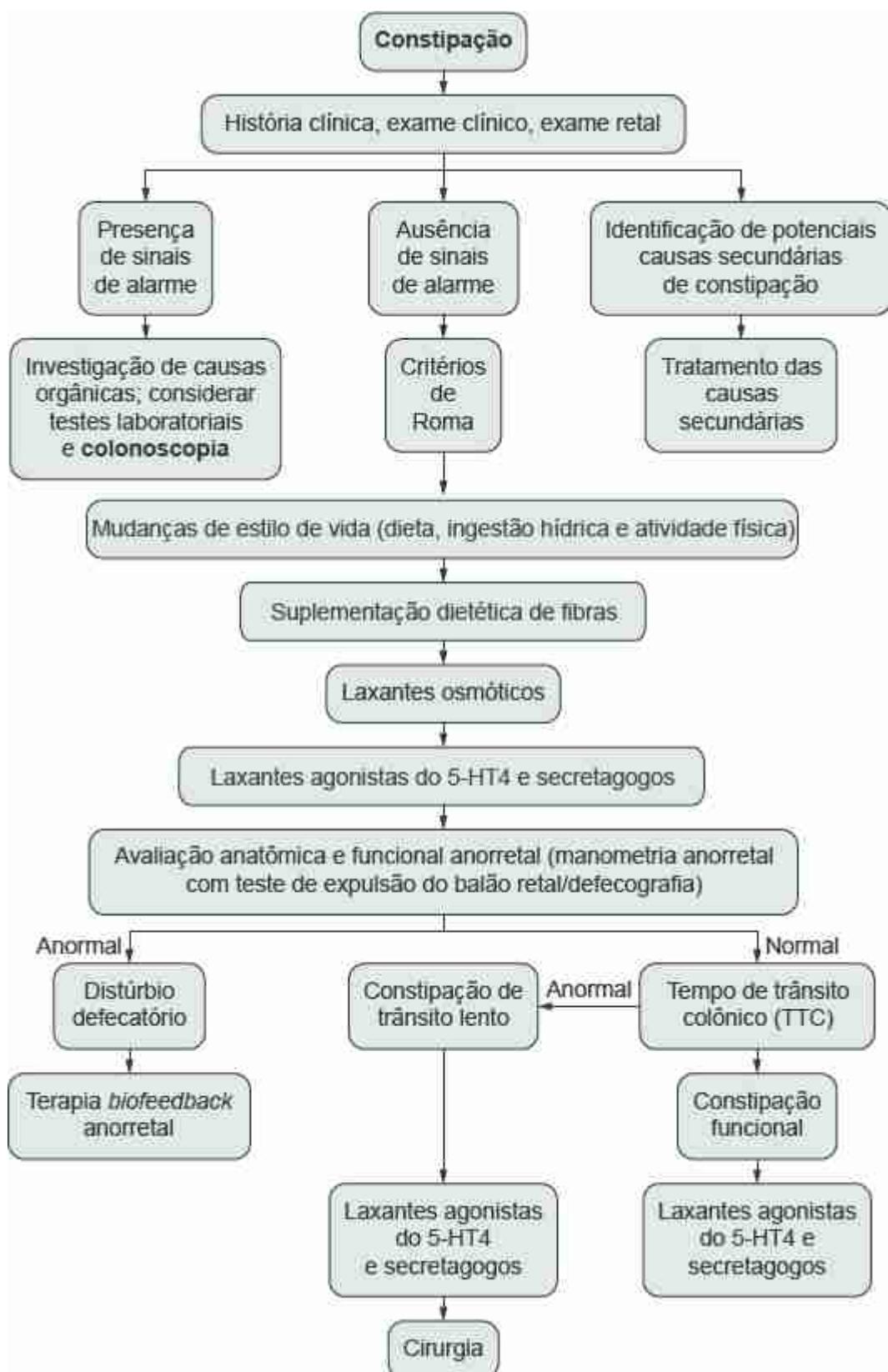


Figura 40.1 Manejo terapêutico da constipação intestinal crônica. Adaptada de Camilleri et al., 2017.³

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Drossman DA, Chang L, Chey WD, Kellow J, Tack T, Whitehead WE. Rome IV – Functional Gastrointestinal Disorders: sorders of Gut-Brain Interaction. 4. ed. Rome Foundation, Inc.; 2017.

2. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-407.
3. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, Dinning PG, Rao SS, Chey WD et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095.

BIBLIOGRAFIA

- Ambrogini Júnior O, Carvalho Filho RJ, Castro Amaral AC, Faria SRP, Campos RR, Lima MA de M, editores. Manual de Gastroenterologia para clínicos e residentes. São Paulo: Atheneu; 2018.
- Barish CF, Drossman D, Johanson JF, Ueno R. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1090-7.
- Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American gastroenterological association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144:211-7.
- Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR III. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144: 218-38.
- Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, Thomforde G, McKinzie S, Zinsmeister AR. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. *Gastroenterology*. 2001;120:354-60.
- Brenner DM, Chey WD. An evidence-based review of novel and emerging therapies for constipation in patients taking opioid analgesics. *Am J Gastroenterol Suppl*. 2014;2:40.
- Brenner DM, Shah M. Chronic Constipation. *Gastroenterology Clinics*. 2016;45(2):205-16.
- Brenner DM. Chronic constipation: where we have been and where we are going. *Gastroenterol Rep*. 2006;1:4-11.
- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran Tratado gastrointestinal e doenças do fígado. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.
- Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(Suppl. 1):S2-S26; quiz S27.
- Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:18-26.
- Hayat U, Dugum M, Garg S. Chronic constipation: update on management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2017;84(5):397-408.
- Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Jia XD et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med*. 2011;365:527-36.
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterology*. 1997;32:920-4.
- Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterology*. 2014;109:1367-74.
- Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:3-18.
- Rao SS, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1605.
- Rao SS, Singh S. Clinical utility of colonic and anorectal manometry in chronic constipation. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:597-609.

*Orlando Ambrogini Junior • Luciana Miguel Gomes de Barros •
Álvaro Henrique de Almeida Delgado*

INTRODUÇÃO

Pode-se definir a diarreia crônica como alteração do hábito intestinal que se prolonga por mais de 3 semanas – desde aumento do número de evacuações diárias (acima de 3 vezes/dia), aumento do volume das fezes ou diminuição da consistência fecal –, de causas múltiplas, embora possa existir mais de um fator causal. Por se tratar de problemas de saúde pública emergentes, destacam-se a doença inflamatória intestinal (DII), termo usado para se referir à doença de Crohn (DC) e à retocolite ulcerativa (RCU), e a doença celíaca.

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Caracterizada pela inflamação crônica do intestino, a DII é uma doença com incidência semelhante entre homens e mulheres. Ocorre principalmente entre a 2^a e 3^a décadas de vida, sendo mais frequente em indivíduos caucasianos que vivem em áreas urbanas e industrializadas. A DII apresenta-se com períodos de atividade e de remissão, promovendo impacto socioeconômico e piora significativa na qualidade de vida.

Etiologia

A fisiopatologia da DII é complexa, com patogênese multifatorial, porém sua causa ainda não está totalmente elucidada. Acredita-se que a doença se desenvolva em indivíduos geneticamente suscetíveis que, ao serem expostos a抗ígenos luminais, tanto ambientais quanto da microbiota endógena, apresentam uma resposta imune desregulada com consequente processo inflamatório intenso.

Quadro clínico

As DII podem evoluir com sintomas extraintestinais, os quais podem surgir na ausência de sintomas intestinais, além de estar relacionados ou não com a atividade da doença:

- Articulares: artralgia, artrite periférica, sacroileíte e espondilite anquilosante
- Cutânea: úlceras aftosas orais, eritema nodoso e pioderma gangrenoso
- Ocular: uveíte e episclerite
- Hepatobiliar: colangite esclerosante primária e colelitíase
- Renal: nefrolitíase por hiperoxalúria.

A DC pode acometer da boca até o ânus e apresenta inflamação transmural. De maneira geral, apresenta-se com dor abdominal (principal sintoma), diarreia, perda de peso, anorexia, queda do estado geral e febre. Dor anorrectal e secreção purulenta perianal são manifestações anais comuns. Complicações como fistulas, estenoses e abscessos podem surgir no decorrer da história natural da doença.

A RCU acomete o colón e o reto e se caracteriza por uma inflamação superficial do epitélio. Os sintomas se assemelham aos da DC, porém diarreia com sangue e muco, associada a tenesmo e urgência evacuatória, torna-se o principal sintoma. Complicações como sangramento grave, colite fulminante e megacôlon tóxico (distensão colônica aguda importante) podem surgir durante a evolução do quadro.

Diagnóstico

Baseia-se em dados clínicos, laboratoriais, radiográficos, endoscópicos e histológicos. Nenhum dado isoladamente consegue definir com precisão o diagnóstico, como diferenciar doença em atividade ou em remissão. Escores para avaliação, apesar de auxiliarem, têm pouca utilidade prática, sendo o acompanhamento da evolução desses pacientes fundamental para a definição diagnóstica.

Laboratorialmente, podem-se encontrar anemia ferropriva, leucocitose, plaquetose, hipoalbuminemia e aumento de provas de atividade inflamatória (PCR/VHS); a calprotectina é um biomarcador fecal com boa correlação endoscópica/histológica, que prediz recidiva e resposta ao tratamento.

Os exames de imagem, como radiografia do abdome, ganham importância em situações emergenciais, quando da suspeita de megacolón tóxico, obstruções ou perfurações. Já a enterotomografia e a enteroressonância são usadas para estudo dos segmentos do intestino delgado, e a ressonância magnética pélvica/perianal para avaliação de fistulas complexas.

A colonoscopia constitui o principal exame para avaliação endoscópica: edema com úlceras aftoides ou serpiginosas, intercalados por mucosa preservada, formando o aspecto em “pedra de calçamento”, é típico da DC, enquanto o acometimento simétrico e contínuo, que se inicia no reto em direção ao colón, com perda das haustrações, caracteriza RCU. Os achados histopatológicos da DII são inespecíficos e incapazes de diferenciar as duas doenças entre si, mas compreendem um fator fundamental para que o patologista informe se há lesão aguda ou não no fragmento avaliado.

Tratamento

Objetiva a remissão clínica, laboratorial, endoscópica e histológica sustentada, livre do uso de corticosteroides sistêmicos. O tratamento clínico da DII abrange o uso de derivados salicílicos (anti-inflamatórios tópicos; sulfassalazina e mesalazina), corticosteroides (anti-inflamatórios sistêmicos), imunossupressores [como as tiopurinas (azatioprina e 6-mercaptopurina), a ciclosporina e o metotrexato] e imunobiológicos (medicações anti-TNF, anti-interleucina e anti-integrina). A decisão sobre qual medicação iniciará o tratamento depende da gravidade da doença e da existência de critérios de mau prognóstico (Quadro 41.1 e Figura 41.1). A abordagem cirúrgica fica reservada para os pacientes que evoluem com complicações da doença ou refratários ao arsenal terapêutico anterior, além de, no caso da RCU, ser potencialmente uma terapia curativa.

DOENÇA CELÍACA

Enteropatia autoimune, caracteriza-se por intolerância ao glúten em indivíduos geneticamente predispostos, levando à lesão da mucosa do intestino delgado. Acomete indivíduos de qualquer idade e é mais frequente em mulheres caucasianas. Sua prevalência na população geral varia de 0,5 a 1%, maior em parentes de primeiro grau, com destaque para o relevante componente genético. Os avanços nos métodos de diagnóstico e screening têm aumentado o número de casos detectados, além da elevação real em decorrência de hábitos alimentares e problemas ambientais.

Quadro 41.1 Critérios de mau prognóstico.

Retocolite ulcerativa

- Jovem
- Pancolite
- Necessidade de corticosteroide
- Úlceras profundas à colonoscopia
- Hipoalbuminemia

Doença de Crohn

- Jovem (< 40 anos)
- Sexo masculino
- Doença perianal ao diagnóstico
- Doença estenosante ou fistulizante ao diagnóstico
- Emagrecimento > 5 kg associado à necessidade de corticosterooides no diagnóstico
- Tabagismo
- Úlceras profundas à colonoscopia

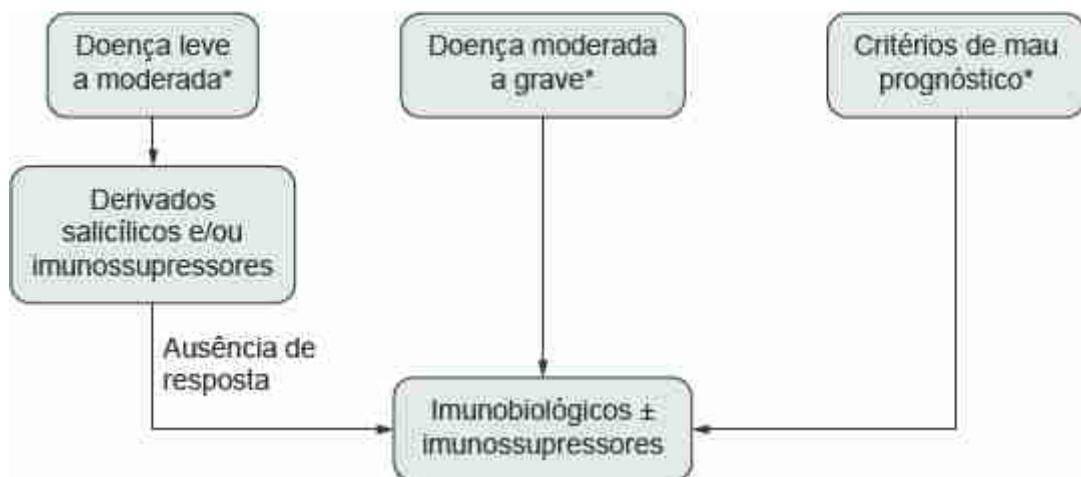


Figura 41.1 Tratamento da DII. *Corticosteroides na atividade da doença.

Etiologia

A fisiopatologia da doença celíaca envolve fatores genéticos e ambientais, com participação tanto da imunidade inata quanto adaptativa. Os fragmentos de glúten, ao entrarem em contato com o epitélio intestinal, sofrem a ação da enzima transglutaminase tecidual (TTG), sendo apresentados aos linfócitos T CD4, que desencadeiam a resposta inflamatória com produção de anticorpos e alterações na mucosa intestinal (aumento de linfócitos intraepiteliais, atrofia de vilosidades e hiperplasia de criptas).

A doença celíaca tem natureza poligênica, com maior relevância aos genes *HLA-DQ2*, presente em cerca de 90% dos pacientes celíacos, e *HLA-DQ8*, presente nos demais pacientes. A ausência de *HLA-DQ2* e *HLA-DQ8* possibilita quase a exclusão total do diagnóstico.

Quadro clínico

A doença celíaca se manifesta por um largo espectro de sinais e sintomas, com predomínio do quadro clássico na faixa etária pediátrica e de um quadro atípico entre os adultos. Diarreia, por vezes gordurosa, distensão abdominal, flatulência, náuseas e vômitos, perda de peso e déficit de crescimento configuram a apresentação típica da doença, enquanto anemia carencial, estomatite aftosa, dermatite herpetiforme, alopecia areata, distúrbios neurológicos, fadiga crônica, infertilidade e esteatose hepática representam alguns dos sinais e sintomas atípicos da doença. Vale destacar que, principalmente entre a população adulta, alguns pacientes são assintomáticos, embora apresentem alterações sorológicas ou histológicas compatíveis com doença celíaca.

Diagnóstico

O diagnóstico de doença celíaca é estabelecido a partir da concordância entre quadro clínico, alterações histológicas do intestino delgado, sorologias e testes genéticos, confirmado quando os sintomas e a histologia retrocedem após a retirada do glúten da dieta. A antitransglutaminase tecidual IgA (anti-tTG), o antiendomísio (EMA) e a antigliadina deaminada IgG (DGP) são os anticorpos a pesquisar, sendo o primeiro preferencialmente solicitado como teste inicial para doença celíaca. Vale destacar que portadores dessa doença apresentam maior prevalência de deficiência de IgA, portanto IgA total deve ser sempre solicitada junto ao teste inicial. Caso haja deficiência de IgA, pedir a antigliadina deaminada IgG.

Os achados histopatológicos mais comuns são hiperplasia de criptas, aumento de linfócitos intraepiteliais e atrofia de vilosidades. Os genes *HLA-DQ2* e *HLA-DQ8* devem ser pesquisados em caso de resultados discordantes entre a histologia e a sorologia, uma vez que a negatividade do teste genético dispõe de alto valor preditivo negativo para doença celíaca.

TRATAMENTO

O único tratamento da doença celíaca consiste na dieta isenta de glúten, tornando-se fundamental a educação sobre a doença, para que haja uma aderência a essa dieta a longo prazo. As principais fontes de glúten são o trigo, o centeio, a aveia (por alta contaminação) e a cevada, logo se devem eliminar esses alimentos da dieta. Em paralelo, é importante acompanhamento nutricional com rastreio e tratamento para deficiências de ferro, folato, cálcio, cobre, zinco, vitamina D e vitamina B₁₂. Sempre orientar o paciente para pesquisa de doença celíaca em parentes de primeiro grau, mesmo que assintomáticos, pois pacientes não tratados têm risco aumentado para neoplasias.

BIBLIOGRAFIA

- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2066-78.
- Ambrogini Júnior O, Carvalho Filho RJ, Castro Amaral AC, Faria SRP, Campos RR, Lima MA de M, editores. Manual de gastroenterologia para clínicos e residentes. São Paulo: Atheneu; 2018.
- Clark C, Turner J. Diagnostic modalities for inflammatory bowel disease: serologic markers and endoscopy. *Surg Clin North Am.* 2015;95:1123-41.
- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran: Tratado gastrintestinal e doenças do fígado. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.
- Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PH. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ.* 2015;351:h4347.
- Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA.* 2017;318(7):647-56.
- Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An update on inflammatory bowel disease. *Primary Care.* 2017;44(4):673-92.

Deborah Marques Centeno • Juliana Ramos Friggi

DOENÇA DO REFLUXO GASTRESOFÁGICO

A doença do refluxo gastresofágico (DRGE) é uma das mais comuns do trato gastrintestinal, sua prevalência é estimada em 10 a 20% nos países ocidentais e vem aumentando nos últimos anos. Sua apresentação clínica é variada, com diferentes graus de morbidade e consequências econômicas, e, em alguns casos, até mesmo maiores complicações, como câncer. O refluxo gastresofágico (RGE) refere-se à passagem do conteúdo gástrico para o lúmen esofágico, podendo compreender um processo fisiológico normal em crianças e adultos, mas que se torna patológico quando provoca sintomas ou alterações na mucosa.

Fisiopatogenia

A DRGE é uma doença multifatorial e ocorre principalmente por relaxamento transitório espontâneo do esfínter esofágico inferior (EEI) com ou sem redução do tônus basal do EEI, possivelmente em decorrência de alimentação, medicações, hormônios, hérnia hiatal, esvaziamento gástrico, redução do clareamento esofágico e alteração da barreira mucosa.

Quadro clínico

Pirose e regurgitação constituem as queixas clínicas mais frequentes, denominadas sintomas típicos da DRGE. As manifestações atípicas podem ser esofágicas (p. ex., dor torácica não cardíaca, sensação de globus faríngeo) ou extraesofágicas (p. ex., tosse, asma, rouquidão, pigarro, halitose, aftas e erosões dentária e lingual).

Diagnóstico

Define-se com base em manifestações clínicas e achados em exames como endoscopia digestiva alta (EDA) ou testes de monitoramento de refluxo (pH e impedâncio-pHmetria). O diagnóstico presuntivo de DRGE é feito pela ocorrência de pirose com frequência mínima de 2 vezes/semana.

Pode-se realizar teste terapêutico com dose plena de inibidor da bomba de prótons (IBP) por 2 a 4 semanas para finalidade diagnóstica em pacientes sem sinais de alarme (maiores de 60 anos, perda de peso, sangramento gastrintestinal, anemia, disfagia, odinofagia, câncer gástrico em parentes de primeiro grau). Entretanto, não apresenta sensibilidade nem especificidade suficientes para diagnóstico de certeza de DRGE.

Recomenda-se realizar EDA quando de sinais ou sintomas de alarme, diagnóstico duvidoso, manifestações atípicas, controle de esofagite erosiva graus C e D da classificação de Los Angeles e sintomas refratários ao tratamento. Os exames complementares usados no manejo da DRGE são descritos na Tabela 42.1.

Tratamento

As medidas gerais para tratamento da DRGE incluem:

- Perda de peso em pacientes com sobrepeso ou com ganho de peso recente
- Elevação da cabeceira da cama
- Não se deitar antes de 2 a 3 h após as alimentações
- Proibição indiscriminada de alimentos deve ser evitada, e a alimentação adaptada de acordo com a sensibilidade individual.

Tratamento farmacológico

É feito inicialmente com IBP, como omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg, esomeprazol 40 mg e dexlasoprazol 30 mg, 1 vez/dia, 30 min antes da primeira refeição, por 8 semanas.

Em pacientes com resposta parcial, pode-se acrescentar uma segunda dose de IBP antes da refeição noturna. A terapia de manutenção é indicada para pacientes com recidiva sintomática após a suspensão do IBP e/ou complicações da doença. A dose ideal de manutenção é a menor necessária para controle de sintomas.

Não há evidências sobre diferença de eficácia entre os IBP, e outras opções de tratamento incluem bloqueadores dos receptores de histamina-2, pró-cinéticos, antiácidos, alginato de sódio, agentes de superfície (sucralfato) e baclofeno.

Tabela 42.1 Exames complementares na DRGE.

Exame	Indicações	Recomendações
Endoscopia	Sinais de alarme Rastreamento em pacientes de alto risco para esôfago de Barrett (homens, brancos, obesos, com mais de 50 anos e sintomas crônicos) Dor torácica não cardíaca Ausência de resposta ao teste de supressão ácida com IBP	Sensibilidade é baixa e tem boa especificidade Possibilita avaliar complicações e afastar alguns diagnósticos diferenciais
pHmetria de 24 h	Pré-operatório de DRGE Dúvida diagnóstica Manifestações extraesofágicas Sintomas refratários (se impedâncio-pHmetria não disponível)	Possibilita correlacionar os sintomas com os episódios de RGE
Impedâncio-pHmetria de 24 h	Sintomas refratários	Possibilita a identificação de refluxo ácido e minimamente ácido
Manometria esofágica	Avaliação pré-operatória Antes da pHmetria, para localização do EEI Avaliação de dor torácica e disfagia (descartar distúrbios motores)	Não é útil para diagnóstico de DRGE, e sim para descartar acalasia ou outras patologias do EEI
Esofagograma	Avaliação de disfagia	Não é recomendada para o diagnóstico de DRGE

IBP: inibidores de bomba de prótons; EEI: esfíncter esofágico inferior.

Tratamento cirúrgico

Opção de tratamento a longo prazo, sua eficácia, contudo, não é superior à do tratamento clínico, e a resposta a este representa um preditor de sucesso do tratamento cirúrgico.

É indicado em casos de pacientes que desejam interromper o uso de medicamentos ou que não conseguiram aderir a eles, com efeitos colaterais aos IBP, estenose péptica recorrente em pacientes jovens, pacientes com regurgitação de volume e sintomas de aspiração não controlados.

O pré-operatório requer realização de teste de monitoramento de refluxo (pHmetria ou impedânciopHMetria de 24 h) e manometria. A técnica utilizada é a fundoplicatura Nissen (total) ou Toupet (parcial). Em pacientes obesos com indicação de tratamento cirúrgico de DRGE, o bypass gástrico constitui a opção cirúrgica de escolha.

DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO REFRATÁRIA

Definida por falência na melhora dos sintomas comprovadamente causados por refluxo e/ou na cicatrização das lesões, parcial ou completamente, com IBP administrado 2 vezes/dia, ocorre em 10 a 40% dos pacientes. Deve ser feito diagnóstico diferencial com outras doenças, como esofagite eosinofílica ou infecciosa, distúrbios motores do esôfago, neoplasias etc.

As causas podem ser uso incorreto da medicação ou falta de adesão, esôfago hipersensível, pirose funcional, refluxo não ácido, refluxo ácido residual, escape ácido noturno, diferença entre os pacientes no metabolismo e biodisponibilidade dos IBP.

A primeira medida consiste em reforçar a adesão, a medicação e a mudança no estilo de vida e afastar diagnósticos diferenciais. Depois, pode-se avaliar a mudança por outro IBP. O exame indicado para avaliar os pacientes refratários é a impedânciopHMetria em vigência do uso de IBP.

Complicações

Esôfago de Barrett

Substituição do epitélio escamoso estratificado do esôfago distal por epitélio colunar metaplásico, o diagnóstico de esôfago de Barrett (EB) é suspeitado endoscopicamente pela presença de epitélio de coloração alaranjada e textura aveludada acima da junção esofagogastrica e confirmado com exame histopatológico identificando a metaplasia intestinal. É mais comum em homens brancos, com idade entre 55 e 65 anos. Pacientes com essa complicação apresentam risco até 30 vezes maior de desenvolver adenocarcinoma de esôfago em comparação à população geral, porém a taxa de progressão anual para câncer varia conforme o grau de displasia no histopatológico (Tabela 42.2).

Estenose

Complicação resultante do processo de cicatrização de uma esofagite ulcerativa, entre seus sintomas, há disfagia para sólidos com impactação de alimentos. Deve ser sempre investigada com EDA para excluir malignidade. O tratamento se baseia na dilatação endoscópica. Após a dilatação, os pacientes devem manter tratamento com IBP por, pelo menos, 1 ano para promover cicatrização e evitar recorrências.

Tabela 42.2 Vigilância do esôfago de Barrett.

Displasia	Conduta
Ausente	EDA em 3 a 5 anos
Indeterminada	Otimizar medicação antirrefluxo e repetir EDA em 6 meses
Baixo grau	Repetir EDA em 6 meses; se mantido, EDA em 1 ano Considerar ressecção ou ablação endoscópica
Alto grau	Considerar EDA em 3 meses (pacientes selecionados) Considerar ressecção ou ablação endoscópica

EDA: endoscopia digestiva alta.

DISMOTILIDADE ESOFÁGICA

Os distúrbios de motilidade do esôfago devem ser considerados sempre que o paciente apresentar queixas de disfagia, dor torácica de origem não cardíaca ou sintomas de refluxo refratários ao tratamento. Os distúrbios primários podem ser divididos de acordo com os achados manométricos em acalasia e outros padrões de motilidade subdivididos em hipocontráteis, hipercontráteis e motilidade descoordenada. A classificação das anormalidades primárias do esôfago é apresentada na Tabela 42.3.

ACALASIA

Trata-se de um distúrbio esofágico no qual ocorre destruição progressiva das células ganglionares presentes no plexo de Auerbach, levando a um quadro de peristalse anormal e déficit de relaxamento do EEI. Com relação à etiologia, a maioria é de origem primária ou idiopática, porém algumas causas secundárias, como doença de Chagas, têm destaque no Brasil. Na fase crônica da doença de Chagas, pode haver acometimento simultâneo do plexo de Auerbach e Meissner.

Quadro clínico

Apresenta-se como disfagia de condução tanto para sólidos quanto líquidos, de caráter progressivo, regurgitação de alimentos não digeridos, halitose, perda ponderal insidiosa, tosse crônica e pneumonia aspirativa de repetição.

Diagnóstico

A esofagomanometria representa o exame diagnóstico, embora seja importante descartar causas que mimetizam os sintomas da doença, como neoplasias juncionais. Os achados sugestivos de acalasia consistem na ausência de relaxamento do EEI e na peristalse alterada nos 2/3 distais. Pacientes com achados duvidosos devem ser submetidos ao esofagograma, no qual os achados podem corroborar com o diagnóstico. O fluxograma de avaliação diagnóstica na acalasia é apresentado na Figura 42.1.

Tabela 42.3 Classificação das anormalidades primárias do esôfago.

Diagnóstico	Achado na manometria convencional
Acalasia	Peristaltismo distal ausente Relaxamento incompleto do EEI (pressão residual > 8 mmHg) Pressão elevada no EEI em repouso (> 45 mmHg)
Motilidade descoordenada: EED	Contrações silmutâneas (> 20% das deglutições) Peristaltismo intermitente Contrações repetitivas (≥ 3) Contrações com duração prolongada (> 6 s)
Esôfago hipercontrátil: ■ Esôfago em quebra-nozes ■ EEI hipertensivo	Aumento da amplitude da peristalse (> 220 mmHg) Aumento da duração da peristalse (> 6 s) Pressão em repouso > 45 mmHg Pode haver relaxamento incompleto do EEI (> 8 mmHg)
Esôfago hipocontrátil: ■ Motilidade esofágica ineficaz ■ Esfíncter hipotenso	Peristalse aumentada de baixa amplitude ($\geq 50\%$ das deglutições) Baixa amplitude peristáltica (< 30 mmHg) Pressão de repouso do EEI < 10 mmHg

EED: espasmo esofágico difuso; EEI: esfíncter esofágico inferior.

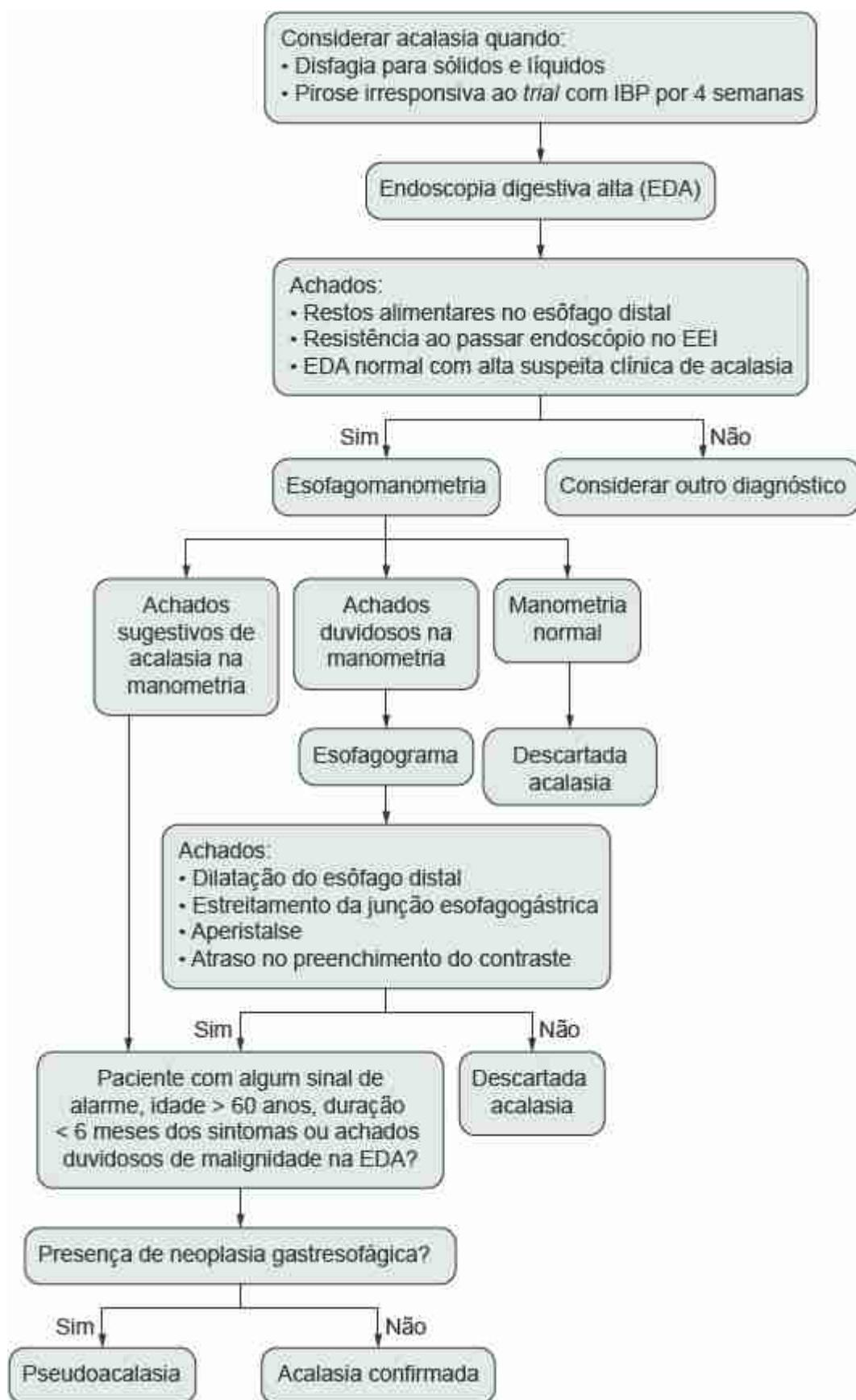


Figura 42.1 Avaliação diagnóstica na acalasia.

Tratamento

Pode ser feito tanto pela ruptura mecânica das fibras (dilatação pneumática endoscópica; miotomia cirúrgica e endoscópica) quanto com tratamento químico (toxina botulínica, nitratos ou bloqueadores de canal de cálcio). Dilatação pneumática e miotomia compreendem as opções com maiores taxas de sucesso, porém até 50% dos pacientes submetidos precisarão de nova abordagem em 10 anos.

ESPASMO ESOFÁGICO DIFUSO

Caracteriza-se por contração simultânea no esôfago distal intermitente. É diagnosticado por manometria convencional com achados de 20% ou mais de contrações simultâneas com amplitude maior que 30 mmHg e duração prolongada (> 6 s); porém, em virtude de seu caráter intermitente, podem ser necessários vários exames para diagnosticar alguma dessas alterações.

Tratamento

O tratamento é feito de acordo com as seguintes condições:

- Sintomas disfágicos: bloqueadores de canal de cálcio (diltiazem 180 a 240 mg/dia)
- Dor torácica: bloqueador de canal de cálcio ou antidepressivo tricíclico (imipramina 25 a 50 mg/dia no período noturno)
- Refratários: toxina botulínica ou nitratos (isossorbida 10 mg ou sildenafila 50 mg).

BIBLIOGRAFIA

- Ip S, Chung M, Moorthy D, Yu WW, Lee J, Chan JA et al. Comparative effectiveness of management strategies for gastroesophageal reflux disease: update. 2011.
- Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2008;42(5):627.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(3):308.
- Moraes-Filho JPP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W; The Brazilian Gerd Consensus Group. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2010;47(1):99-115.
- Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(1):27.
- Reynolds JC, Parkman HP. Achalasia. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1989;18(2):223-55.
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(1):30.
- Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(8):1238.
- Vigner S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(17):1106-10.
- Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*. 2000;118:S9.

Renata Cunha de Aguiar • Rita de Cássia Parente Prado •
José Pedro Areosa Ferreira

DISPEPSIA

A descrição de sintomas do trato gastrintestinal superior data de milhares de anos atrás, e o termo “dispepsia” foi originalmente usado no século XVIII. Essa síndrome promove impacto negativo na qualidade de vida da população, pois acarreta gastos elevados, abstenções do trabalho e redução no tempo de lazer.

Define-se dispepsia por dor epigástrica durante o período de 1 mês associada a sintomas do trato gastrintestinal superior, como plenitude gástrica, náuseas e vômitos. De acordo com o Roma IV, sintomas como regurgitação e azia não fazem parte do escopo. Essa condição é mais frequente no sexo feminino, em tabagistas e em usuários de anti-inflamatórios não esteroides (AINE).

Os sintomas dispépticos podem ser secundários a diversas doenças específicas. Entretanto, a maioria dos pacientes não apresenta alterações em exames subsidiários que justifiquem os sintomas, sendo então considerados portadores de dispepsia funcional. O diagnóstico diferencial de dispepsia é feito de acordo com a causa:

■ Orgânica/secundária:

- Doença ulcerosa péptica (DUP) e infecção com *Helicobacter pylori*
- Doença do refluxo gastresofágico (DRGE), gastroparesia
- Malignidade (esôfago, estômago e pâncreas)
- Parasitos intestinais (*Giardia* e *estrongiloídes*)
- Dor biliar (colelitíase e disfunção do esfíncter de Oddi)
- Medicações (AINE, colchicina, glicocorticoide, antibióticos orais, bifosfonatos, quimioterápicos, suplemento de potássio, ferro digital, estrogênio, levodopa, genfibrozila etc.)
- Pancreatite crônica, isquemia mesentérica crônica, síndrome da compressão da artéria celíaca, síndrome da artéria mesentérica superior
- Doenças infiltrativas do estômago (doença de Crohn, sarcoidose)
- Doenças sistêmicas e distúrbio metabólico (hiperpotassemia, hipercalcemias)

■ Dispepsia funcional.

DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA

Caracterizada por um dano à mucosa no estômago e no duodeno proximal, a DUP acomete cerca de 500 mil pessoas por ano nos EUA, principalmente entre 25 e 64 anos. A incidência está diminuindo provavelmente em decorrência do uso de inibidores de bomba de prótons (IBP) e do declínio da infecção por *H. pylori*.

Etiologia

Está associada principalmente a dois facilitadores: a infecção por *H. pylori* e o uso de AINE. Existem outros mecanismos de formação de úlceras pépticas bem menos comuns, mas que se tornam mais evidentes à medida que a prevalência de *H. pylori* diminui nos países desenvolvidos. Apesar de ser chamada de “péptica”, defeitos primários de secreção gastroduodenal e desbalanço das prostaglandinas da mucosa gástrica são pouco frequentes.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas mais comuns das úlceras pépticas são dor epigástrica em queimação e episódica; em aproximadamente 80% dos pacientes quando não tratados, a doença apresenta-se em períodos de remissão e recaídas.

A dor clássica das úlceras surge 2 a 5 h após a refeição ou quando o estômago está vazio, com melhora após dieta ou uso de antiácidos. Outros sintomas, como indigestão, vômitos, perda do apetite e intolerância à alimentação gordurosa, são menos frequentes.

Contudo, cerca de 70% das úlceras pépticas são assintomáticas e mais de 25% dos pacientes apresentam-se com sangramento digestivo como sintoma inicial do quadro. Idosos e indivíduos em uso de AINE têm maior probabilidade de serem assintomáticos e, consequentemente, apresentam complicações da úlcera ao diagnóstico.

Diagnóstico

Na história clínica, deve-se avaliar o uso de AINE, fármacos, tabagismo e etilismo, fatores agressores da mucosa gástrica que o paciente precisa ser estimulado a suspender. A endoscopia digestiva alta (EDA) está indicada para todo paciente com mais de 60 anos, sangramento digestivo, anemia ou mais de um sinal de alarme ou rápida progressão de sintomas. São sinais de alarme na dispepsia:

- Perda de peso não intencional
- Disfagia progressiva
- Odinofagia
- Vômitos persistentes
- Massa palpável ou linfadenopatia
- História familiar de câncer gastrintestinal.

Os pacientes com DUP devem ser submetidos a teste para *H. pylori*, que pode ser não invasivo (teste da urease respiratória com carbono marcado, pesquisa de antígeno fecal e teste sorológico ELISA) ou invasivo, por método endoscópico (teste da urease ou histopatologia). O exame sorológico não é adequado para controle de cura.

É importante lembrar que sangramento digestivo, uso de IBP e antibiótico antes dos testes podem resultar em falso-negativos. Sugere-se repetir os testes em condições adequadas.

Nos casos de *H. pylori*-negativo e AINE-negativo, devem-se considerar outros diagnósticos. Reavaliar o uso de substâncias ulcerogênicas, como tabagismo, crack, cocaína e metanfetamina (medicamentos isquemiantes), e existência de comorbidades (p. ex., uremia, insuficiência respiratória, transplante de órgãos, cirrose e doentes críticos) capazes de contribuir para a cicatrização deficiente.

O diagnóstico confirmatório é endoscópico por meio da visualização direta da úlcera, sendo superior a métodos baritados, em razão da possibilidade de realizar biopsia e determinar complicações.

No caso das úlceras gástricas, deve-se primeiro considerá-las lesões ulceradas, pois é preciso fazer o diagnóstico diferencial com outras úlceras, como as infecciosas, a doença de Crohn, as infiltrativas e as neoplásicas.

Manejo inicial

É imprescindível orientar quanto à suspensão de AINE, tratar *H. pylori* e controlar outros fatores agressores (Tabelas 43.1 e 43.2). Em úlceras induzidas por AINE, manter o uso de IBP por, no mínimo, 8 semanas. Nos casos em que AINE/ácido acetilsalicílico for essencial, considerar manter IBP contínuo. Após 4 semanas do término do tratamento, faz-se o controle da erradicação da infecção por *H. pylori*.

Aproximadamente 60% das úlceras pépticas curam espontaneamente, porém, com a erradicação do *H. pylori*, essa taxa sobe para mais de 90%. Mesmo com o uso continuado de IBP, a taxa de recorrência é de 5 a 30%. Cerca de 5 a 10% das úlceras são refratárias a IBP. O risco de complicações da DUP crônica é de 2 a 3% no ano.

Tratamento durante gravidez e lactação

Baseia-se no uso de supressão ácida com IBP. Se houver *H. pylori*, adia-se o tratamento antimicrobiano em geral após o parto. Contudo, existe evidência de que *H. pylori* pode ser causa de náuseas e vômitos graves na gestação, incluindo hiperêmese gravídica. Desse modo, ficam a critério médico o risco e o benefício do tratamento durante a gestação. Nesses casos, IBP como omeprazol e pantoprazol têm melhor perfil de segurança.

Tabela 43.1 Dose plena de inibidores de bombas de prótons.

Inibidores de bombas de prótons	Dose plena
Dexlansoprazol	60 mg
Esomeprazol	40 mg

Lansoprazol	30 mg
Omeprazol	20 mg
Pantoprazol	40 mg
Rabeprazol	20 mg

Tabela 43.2 Alternativas de tratamento para infecção por *H. pylori*.

Terapia	Medicamento	Dose	Duração
Terapia tríplice clássica	Inibidores de bomba de prótons (IBP)	Dose plena, 12/12 h	14 dias
	Claritromicina	500 mg, 12/12 h	
	Amoxicilina	1 g, 12/12 h	
Terapia alternativa	IBP	Dose plena, 12/12 h	10 a 14 dias
	Subcitrato de bismuto	240 mg, 12/12 h	-
	Tetraciclina	500 mg, 6/6 h	
	Metronidazol	400 mg, 8/8 h	
Terapia alternativa	IBP	Dose plena, 12/12 h	14 dias
	Claritromicina	500 mg, 12/12 h	-
	Amoxicilina	1 g, 12/12 h	
	Metronidazol	400 mg, 8/8 h	
Terapia de 3 ^a linha	IBP	Dose plena, 12/12 h	10 a 14 dias
	Claritromicina	1 g, 12/12 h	-
	Amoxicilina	500 mg, 24/24 h	

Úlcera refratária/recorrente

Caracterizada pela persistência da lesão a despeito do tratamento por 8 a 12 semanas, pode ser secundária à infecção por cepa de *H. pylori* resistente, uso continuado de AINE, malignidade, úlceras gigantes e estados hipersecretores. O tratamento deve ser direcionado à causa-base, com uso prolongado de IBP em dose-padrão.

Nesse caso, propor EDA com biopsia dos quatro quadrantes da lesão para determinar malignidade subjacente ou outras causas de ulceração (doença de Crohn, sarcoidose, gastrenterite eosinofílica, linfoma, tuberculose, sífilis, citomegalovírus e doença esclerosante relacionada com IgG4).

Em casos de pacientes com *H. pylori* negativo nas novas biopsias gástricas, podem ser feitos testes adicionais de antígeno fecal e teste da ureia respiratória para confirmar o resultado negativo, idealmente com o paciente livre de IBP por, pelo menos, 2 semanas. A análise de gastrina e cálcio pode ser útil por úlceras secundárias a síndrome de Zollinger-Ellison e hiperparatireoidismo, respectivamente.

DISPEPSIA FUNCIONAL

De acordo com o Consenso de Roma IV, são necessários os seguintes critérios para estabelecer o diagnóstico de dispepsia funcional:

- Queixas dispépticas frequentes e recorrentes presentes nos últimos 36 meses e que se iniciaram há 6 meses
- Ocorrência de um ou mais dos seguintes sintomas:
 - Empachamento pós-prandial
 - Saciedade precoce
 - Dor epigástrica
 - Queimação epigástrica
- Ausência de lesões estruturais na EDA capazes de justificar os sintomas.

O consenso orienta uma subclassificação de pacientes com dispepsia funcional de acordo com o sintoma principal em:

- Síndrome do desconforto pós-prandial:
 - Empachamento pós-prandial após refeições, 3 vezes/semana, nos últimos 3 meses
 - Saciedade precoce que impossibilita o término de uma refeição habitual, 3 vezes/semana, nos últimos 3 meses
 - Outros sintomas que, quando presentes, reforçam o diagnóstico:
 - ◆ Distensão do abdome superior, náuseas pós-prandiais, eructações excessivas
 - ◆ Síndrome de dor epigástrica simultânea
- Síndrome da dor epigástrica:
 - Dor epigástrica que impacta as atividades habituais, pelo menos, 1 vez/semana nos últimos 3 meses
 - Queimação epigástrica que impacta as atividades habituais, pelo menos, 1 vez/semana nos últimos 3 meses
 - Outros sintomas que, quando presentes, reforçam o diagnóstico:
 - ◆ A dor pode ser induzida ou aliviada pela alimentação, mas também ocorrer em jejum
 - ◆ A dor não é aliviada pela defecação ou pela eliminação de flatos
 - ◆ A pirose não é um sintoma dispéptico, mas pode ocorrer sugerindo o diagnóstico de doença do refluxo concomitante
 - ◆ As características da dor não preenchem os critérios para diagnóstico dos distúrbios funcionais da vesícula biliar ou do esfíncter de Oddi
 - ◆ Distensão do abdome superior, náuseas pós-prandiais e eructações excessivas
 - ◆ Possível coexistência de síndrome do desconforto pós-prandial.

Fisiopatologia

Complexa, multifatorial e não completamente elucidada, com a possibilidade de vários mecanismos relacionados, como disfunção motora e sensorial gastroduodenal, ativação imune de baixo grau, integridade da mucosa comprometida e desregulação do eixo cérebro-intestinal. Além disso, estão associados fatores psicossociais e infecção por *H. pylori*.

Diagnóstico

São necessários história clínica e exame físico detalhados para determinar o diagnóstico, que é, basicamente, clínico. Os critérios de Roma IV deverão ser considerados para confirmação clínica de dispepsia funcional.

Os exames complementares devem ser feitos quando houver sintomas e sinais de alarme. Pela associação de dispepsia e infecção por *H. pylori*, pode-se realizar a estratégia de testar e tratar.

Os pacientes jovens e sem sinais de alarme devem ser submetidos a testes de pesquisa indiretos do bacilo Gram-negativo com sorologia, teste respiratório ou antígeno fecal. Em caso de resultado positivo, instituir terapêutica direcionada. A EDA fica destinada a pacientes que permanecem com sintomas dispépticos a despeito do tratamento.

A EDA deve ser realizada durante períodos sintomáticos e, preferencialmente, sem terapia antissecrotora. A biopsia é feita rotineiramente visando à detecção de *H. pylori*.

Tratamento

Inicialmente, deve-se explicar aos pacientes sobre a benignidade da dispepsia funcional e que os sintomas derivam de alterações funcionais do trato gastrintestinal. A boa relação médico-paciente constitui um ponto importante para o sucesso terapêutico.

Instituem-se recomendações para mudança de estilo de vida e dietéticas, como refeições mais frequentes, em porções menores e redução no conteúdo de gordura. Indicações para evitar AINE, café, etilismo e tabagismo são frequentes, porém sem valor determinado.

Deve-se realizar o tratamento para *H. pylori* em pacientes com dispepsia crônica, com um número necessário para tratar (NNT) = 14. Os sintomas dispépticos podem ser atribuídos a gastrite por *H. pylori*, e a erradicação completa é responsável pela remissão dos sintomas por mais de 6 meses, sendo considerada terapia custo-efetiva quando comparada a outras de longo prazo. O esquema terapêutico utilizado foi descrito, anteriormente, na Tabela 43.2.

Os pacientes, de acordo com os sintomas predominantes, devem ser subclassificados em portadores de síndrome da dor epigástrica e síndrome do desconforto pós-prandial para direcionar terapêutica (Figura 43.1).

IBP e bloqueadores de receptores de histamina (H2) são considerados efetivos no tratamento de pacientes com dispepsia funcional do tipo síndrome da dor epigástrica, porém sem alterar sintomas da síndrome do desconforto pós-prandial. Em estudos controlados, houve ganho de 10 a 15% em relação ao placebo e devem ser utilizados na dose-padrão 1 vez/dia.

Medicações procinéticas exercem efeito benéfico em relação ao placebo com redução de risco relativo de 33% e NNT de 6. Medicamentos com ação procinética e antiemética (domperidona e cisaprida) são superiores quando comparados àqueles com ação procinética pura (azitromicina e eritromicina). A ação está direcionada para aumentar tônus gástrico, motilidade antral e coordenação antroduodenal. Esse tratamento fica direcionado ao grupo com síndrome de desconforto pós-prandial.

A terapia de segunda linha está relacionada com o uso de psicotrópicos, como antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina e imipramina) e inibidores de recaptura de serotonina (fluoxetina, sertralina, escitalopram etc.). Recomenda-se iniciar com doses menores e, em caso de resposta satisfatória, manter por no mínimo 3 a 6 meses.

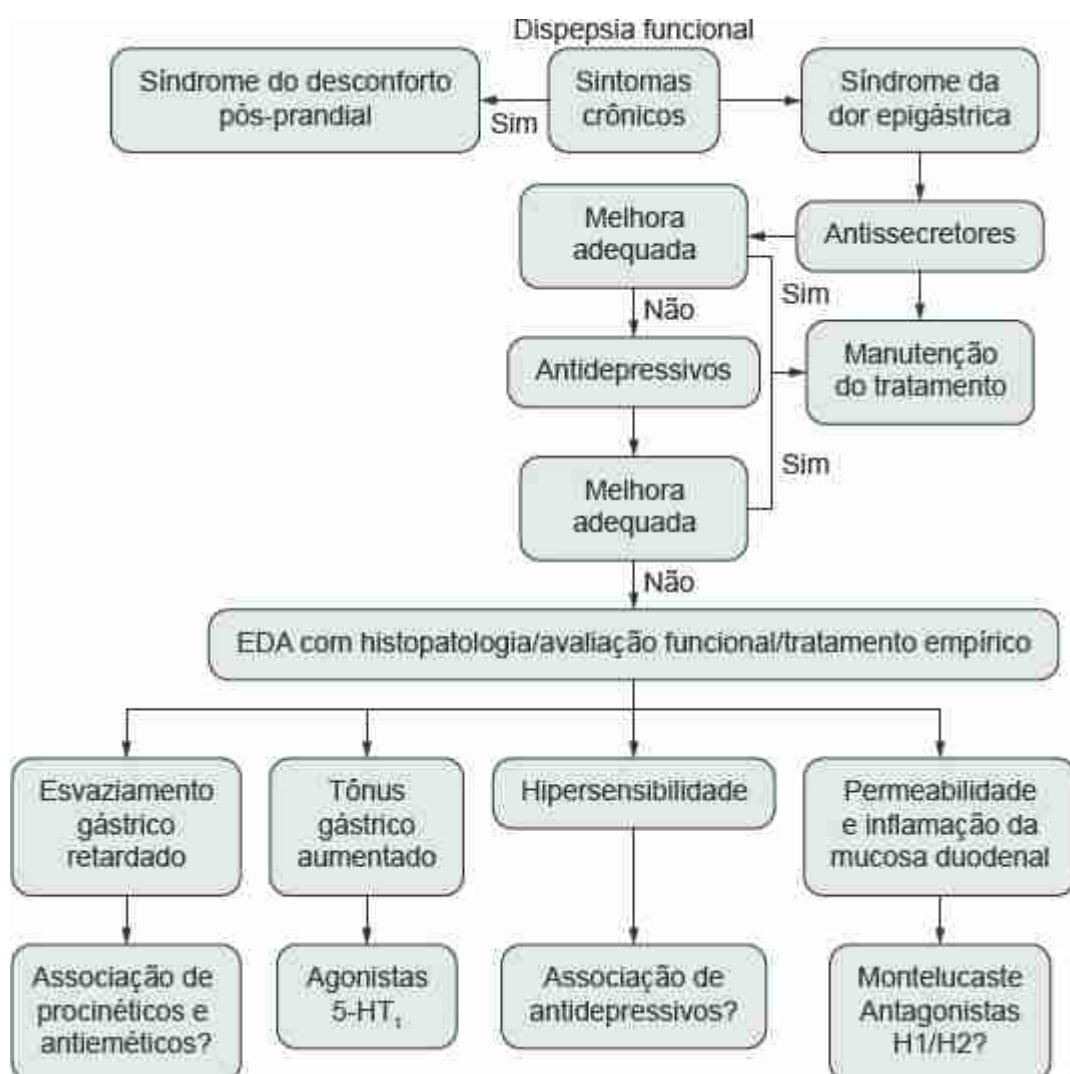


Figura 43.1 Manejo da dispepsia funcional nos adultos.

BIBLIOGRAFIA

- ASGE Standards of Practice Committee, Banerjee S, Cash BD, Dominitz JA, Baron TH, Anderson MA. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(4):663-8.
- Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos M do CF, Zaterka S et al. IV Consenso Brasileiro sobre a infecção por Helicobacter pylori. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(2):97-121.
- Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KRL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2009;374(9699):1449-61.
- Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):988-1013.
- Stanghellini V, Camilleri M. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(3):187-94.
- Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380-92.
- Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1853-63.

Deborah Marques Centeno • Roberto José de Carvalho Filho

INTRODUÇÃO

A cirrose representa a fase final das hepatopatias crônicas que cursam com inflamação persistente, destruição progressiva dos hepatócitos (principais células parenquimatosas do fígado) e sua substituição por fibrose. Como consequências, há profunda distorção na arquitetura micro e macroscópica do fígado, com formação de nódulos fibróticos e neoformações vasculares.

Entre as diversas causas envolvidas, destacam-se as hepatites virais crônicas B e C, a doença hepática alcoólica e a esteato-hepatite não alcoólica, que, juntas, respondem por cerca de 80% dos casos. Pacientes com cirrose estão sujeitos a uma série de complicações e necessitam de cuidados especiais no manejo ambulatorial.

DIAGNÓSTICO

Baseia-se na identificação de achados clínicos sugestivos (refletindo insuficiência hepatocelular e hipertensão portal), com o auxílio de exames laboratoriais e de imagem pertinentes, além do exame histopatológico do fígado (necessário em casos especiais).

QUADRO CLÍNICO

A sintomatologia pode ser bastante variada. Inicialmente, pode ser assintomática ou apresentar sintomas inespecíficos, como fadiga, anorexia e fraqueza, e, nos casos mais avançados, sinais de perda da função hepatocelular, como ginecomastia, eritema palmar, telangiectasia (principalmente em face, tronco e membros superiores) e icterícia, além de sinais de hipertensão portal, como ascite, esplenomegalia e circulação colateral abdominal. Os sinais de insuficiência hepática e de hipertensão portal são mais evidentes na fase descompensada da doença, na qual há combinações de icterícia, ascite com ou sem peritonite bacteriana, *flapping* e confusão mental (em decorrência da encefalopatia hepática) e sinais de hemorragia digestiva (hematemese, melena, síndrome anêmica).

Outros achados, como contratura de Dupuytren e hipertrofia de parótidas, podem surgir na cirrose de origem alcoólica. E alterações ungueais, como linhas de Muehrcke (linhas brancas horizontais) e unhas de Terry (coloração esbranquiçada nos dois terços proximais da placa ungueal), são possíveis em associação à hipoalbuminemia.

Achados laboratoriais

A frequência e a magnitude das alterações laboratoriais dependem da causa da hepatopatia de base e da gravidade da insuficiência hepatocelular e da hipertensão portal (Tabela 44.1).

Tabela 44.1 Achados laboratoriais na cirrose.

Exames	Achados
AST e ALT	Apresentam-se normais ou moderadamente elevadas, com a relação AST/ALT > 1
Fosfatase alcalina	Geralmente, até 2 a 3 vezes o LSN. Se maior, considerar causas colestáticas subjacentes
Gama-glutamiltransferase	Níveis mais elevados na doença hepática alcoólica
Bilirrubinas	Níveis normais na fase compensada e elevados na fase de cirrose descompensada, em geral com

	predomínio da fração conjugada
Albumina	Níveis normais na fase compensada e reduzidos na fase de cirrose descompensada
Tempo/atividade de protrombina e RNI	Níveis normais nas fases inciais da doença. Com sua progressão, há alargamento do tempo de protrombina e da RNI e redução da atividade de protrombina

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; LSN: limite superior da normalidade; RNI: relação normatizada internacional.

Imagen

Vários exames de imagem conseguem auxiliar no diagnóstico e no acompanhamento dos portadores de cirrose, como a ultrassonografia (USG) de abdome a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), nos quais o fígado cirrótico pode se apresentar com tamanho normal, reduzido ou até mesmo aumentado, mas em geral com superfície irregular ou francamente nodular, bordos serrilhados e com acentuação de suas fissuras, além de colaterais portossistêmicas, esplenomegalia e aumento do calibre das veias porta e esplênica. O achado de ascite tem grande importância prognóstica, caracterizando descompensação da cirrose e sobrevida reduzida.

Por fim, exames de imagens são fundamentais para o rastreamento e o diagnóstico do hepatocarcinoma (HCC). Enquanto a USG constitui o método de eleição para o rastreamento periódico, a TC e a RM (com contraste iodado e gadolínio ou ácido gadoxético, respectivamente) são usadas para definição diagnóstica.

Investigação etiológica

Outros exames específicos podem auxiliar no esclarecimento etiológico da cirrose (Tabela 44.2), empregados racionalmente conforme os indícios clínicos e os resultados de exames complementares apontarem para hipóteses etiológicas específicas.

Escores prognósticos

Modelos prognósticos são úteis para estimar a gravidade e a perspectiva de sobrevida dos portadores de cirrose, o que se torna fundamental para o planejamento terapêutico desses pacientes, tanto em relação ao potencial de indicação de transplante hepático quanto ao eventual estabelecimento de medidas proporcionais.

Escore model for end-stage liver disease

Inicialmente desenvolvido para prever mortalidade após a colocação de derivação portossistêmica intra-hepática por via transjugular (TIPS), o escore *model for end-stage liver disease* (MELD) é usado principalmente para estratificar a alocação de órgãos para pacientes candidatos ao transplante hepático. É calculado com a seguinte fórmula:

$$\text{MELD} = 9,57 \times \log [\text{creatinina sérica (mg/dL)}] + 3,78 \times \log [\text{bilirrubina total (mg/dL)}] + 11,20 \times \log (\text{RNI}) + 6,43 \text{ (constante para doenças de etiologia hepática)}$$

Tabela 44.2 Achados úteis para o diagnóstico etiológico da cirrose.

Causa de cirrose	Exame
Doença hepática alcoólica	VCM elevado. Relação AST/ALT > 2. Biopsia hepática com achados específicos
Hepatite B crônica	Anti-HBc total e HBsAg reagentes. HBV-DNA detectável
Hepatite C crônica	Anti-HCV reagente. HCV-RNA detectável
Esteato-hepatite não alcoólica	Síndrome metabólica*. USG de abdome com infiltração gordurosa. Biopsia hepática com achados específicos

Colangite biliar primária	Antimitocôndria reagente. Biopsia hepática com achados específicos
Colangite esclerosante primária	CRM e/ou CPRE com estenoses e dilatações da árvore biliar. P-ANCA reagente
Hepatite autoimune	IgG sérica elevada. Eletroforese de proteínas com hipergamaglobulinemia. Pesquisa positiva de autoanticorpos (FAN, antimúsculo liso, anti-LKM-1, anti-SLA/LP). Biopsia hepática com achados específicos
Hemocromatose	Índice de saturação de transferrina e ferritina sérica elevados. Quantificação por RM com sobrecarga de ferro. Pesquisa de mutações no gene <i>HFE</i> (<i>C282Y</i> , <i>H63D</i> e <i>S65C</i>). <i>Biopsia hepática com achados específicos</i>
Doença de Wilson	Ceruloplasmina sérica reduzida. Cobre urinário de 24 h elevado. Pesquisa de anéis de Kayser-Fleischer por exame de lâmpada de fenda. Biopsia hepática com achados específicos
Deficiência de alfa-1-antitripsina	Eletroforese de proteínas com redução da fração alfa-1. Dosagem de alfa-1-antitripsina. Fenotipagem. Biopsia hepática com achados específicos. Avaliação pulmonar
Hepatopatia congestiva	USG de abdome. ECG. Ecocardiografia

VCM: volume corporcular médio; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; USG: ultrassonografia; CRM: colangiografia por ressonância magnética; CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; RM: ressonância magnética; ECG: eletrocardiograma.

*Síndrome metabólica: obesidade central associada a, pelo menos, duas das seguintes alterações: triglicerídos > 150 mg/dl; HDL colesterol < 40 mg/dl para homens ou < 50 mg/dl para mulheres; hipertensão artéria sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg; glicemia de jejum > 100 mmHg.

O valor calculado deve ser arredondado para um valor inteiro. Caso os valores de laboratório sejam menores que “1”, estes devem ser arredondados para “1”. A creatinina poderá ter valor máximo de 4 mg/dl; caso seja maior que esse valor, considerar “4”. No caso de necessidade de diálise duas ou mais vezes na última semana, o valor da creatinina também deverá ser considerado “4”.

Classificação de Child-Pugh-Turcotte

A classificação de Child-Pugh-Turcotte (CPT) foi desenvolvida inicialmente para estratificar risco pós-operatório em pacientes com hipertensão portal antes de serem submetidos à cirurgia de descompressão portal. Atualmente, é utilizada como um modelo de classificação funcional da cirrose, de grande valor prognóstico, distinguindo-se três classes com sobrevidas progressivamente menores:

- CPT A: 5 a 6 pontos
- CPT B: 7 a 9 pontos
- CPT C: 10 a 15 pontos.

Para o seu cálculo, computam-se de 1 a 3 pontos para cada um de cinco parâmetros clínicos e laboratoriais, conforme os valores observados em um dado momento (Tabela 44.3). Pacientes que persistem por várias semanas ou meses com classificação CPT B ou C são considerados cronicamente descompensados.

Tabela 44.3 Classificação de Child-Pugh-Turcotte.

--	--	--	--

Parâmetro	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina	< 2	2 a 3	> 3
Encefalopatia	Ausente	Leve/moderada	Grave/coma
Ascite	Ausente	Leve/moderada	Tensa/volumosa
TTPA ou RNI	0 a 4 ou < 1,7	4 a 6 ou 1,7 a 2,3	> 6 ou > 2,3
Albumina	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8

TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada; RNI: relação normatizada internacional.

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES

Ascite

Principal causa de descompensação hepática na cirrose, cerca de 5 a 10% dos pacientes compensados a desenvolverão em 1 ano. Trata-se de um marcador de mau prognóstico, pois sua ocorrência reduz a perspectiva de sobrevida em 5 anos de 80% no cirrótico compensado para 30% no cirrótico descompensado em ascite. A graduação da ascite é mostrada na Tabela 44.4.

Avaliação inicial

Todo portador de cirrose que se apresente com ascite moderada/volumosa pela primeira vez ou quando associada a suspeita de infecção deve ser submetido a uma paracentese diagnóstica para descartar peritonite bacteriana espontânea (PBE), mesmo na ausência de dor abdominal ou febre, ou ainda que outro foco infeccioso seja identificado ou provável. Em uma paracentese diagnóstica típica, devem ser solicitadas cultura (semeadura em frascos de hemocultura para bactérias aeróbias e anaeróbias, à beira do leito), citologia (contagem total e diferencial), proteínas totais e albumina. Na suspeita de peritonite secundária, glicose, DHL e/ou ADA podem ser solicitados.

Manejo da ascite não complicada

Dieta hipossódica

A restrição da ingestão de sódio deve ser moderada (80 a 120 mEq de sódio ou 4,6 a 6,9 g de cloreto de sódio) e está indicada para pacientes com ascite graus 2 ou 3. A não utilização de sal de adição e de alimentos pré-preparados geralmente é suficiente para cumprir os limites sugeridos. Restrições mais rígidas podem favorecer a desnutrição.

Tabela 44.4 Classificação da ascite em portadores de cirrose, conforme seu volume.

Graus	Características
Grau 1	Ascite leve, detectada apenas por exame de imagem
Grau 2	Ascite moderada, com distensão abdominal óbvia
Grau 3	Ascite volumosa, com distensão abdominal significativa, que pode causar restrição respiratória e de locomoção e/ou dor

Diureticoterapia

Diuréticos antagonistas de aldosterona constituem uma opção preferencial em cirróticos, e a espironolactona é o agente mais usado no meio médico. Pacientes em primeira descompensação na ascite devem iniciar com dose de 100 mg/dia, com aumento escalonado de 100 mg a cada 3 a 5 dias, quando necessário. A dose máxima não deve ultrapassar 400 mg/dia. Em pacientes que já usavam terapia diurética combinada previamente, nos casos refratários à espironolactona (perda ponderal inferior a 2 kg/semana sob dose ótima) ou com hiperpotassemia relacionada, deve-se associar furosemida na dose inicial de 40 mg/dia, com aumento escalonado de 40 mg a cada 3 a 5 dias, até a dose máxima de 160 mg/dia. Ambos os diuréticos devem ser administrados pela manhã, preferencialmente em dose única, o que potencializa sua ação e facilita a adesão.

A cada consulta ambulatorial (e diariamente quando hospitalizados), os portadores de cirrose com ascite devem ser avaliados quanto à circunferência abdominal (no nível da cicatriz umbilical), ao peso corporal (medido sem roupas ou com roupas leves) e à graduação da ascite e do edema de membros inferiores. A perda de peso diária não deve passar de 0,5 kg/dia em pacientes sem edema, e de 1 kg/dia naqueles com edema, para evitar complicações como lesão renal, hiponatremia e encefalopatia hepática.

As doses de diuréticos devem ser reduzidas ao longo do acompanhamento, a cada 1 a 4 semanas, com o objetivo de identificar as menores doses efetivas para o controle da ascite (ausente ou grau 1).

Na ausência de resposta à diureticoterapia, a despeito de suposta adesão à dieta hipossódica e do uso de doses adequadas de diuréticos, pode-se solicitar a dosagem de sódio urinário em urina de 24 h (NaU24 h), que deve ser assim interpretada:

- NaU24 h > 78 mEq/dia com perda de peso: paciente sensível a diuréticos e aderente à dieta hipossódica
- NaU24 h < 78 mEq/dia na ausência de perda ponderal ou com ganho de peso: resistente a diurético
- NaU24 h > 78 mEq/dia na ausência de perda ou com ganho de peso: sensível a diurético e não aderente à dieta hipossódica.

No caso de pacientes com hiponatremia grave (< 125 mEq/l), lesão renal aguda, piora de encefalopatia hepática ou cãibras musculares, suspender os diuréticos temporariamente até a resolução dos eventos adversos. Furosemida deve ser suspensa se houver hipopotassemia grave (< 3 mEq/l), e a espironolactona nos casos de hiperpotassemia grave (> 6 mEq/l).

Paracentese de alívio

Representa a terapia de escolha para os casos de ascite volumosa (grau 3), em geral associada a diureticoterapia para retardar a reacumulação de líquido ascítico. Se o volume total retirado for superior a 5 l, deve-se fazer reposição de albumina intravenosa (8 g para cada litro de líquido ascítico retirado) para evitar o desenvolvimento de disfunção circulatória pós-paracentese, que pode ocasionar lesão renal aguda, hiponatremia, encefalopatia hepática e redução da sobrevida. A European Association for the Study of the Liver (EASL) também recomenda a reposição com albumina em paracenteses com volume total inferior a 5 l, se disponível.

Manejo da ascite refratária

Situação encontrada em cerca de 10% dos cirróticos com ascite, caracteriza-se pela ocorrência de ascite que não pode ser satisfatoriamente controlada com dieta hipossódica e doses máximas de diuréticos (ascite diurético-resistente) ou com doses máximas toleradas em virtude de complicações (ascite intratável, na presença de encefalopatia, disfunção renal, hiponatremia grave, hipo ou hiperpotassemia ou cãibras musculares intensas). A recorrência precoce da ascite após paracentese total não passível de prevenção com a terapia medicamentosa também configura ascite refratária.

Seu manejo é feito com manutenção da dieta hipossódica, diureticoterapia nas doses toleradas (suspending se NaU24 h < 30 mEq) e paracenteses evacuadoras de repetição (com reposição de albumina intravenosa, 8 g/l retirado).

Em pacientes com ascite refratária loculada ou naqueles com necessidade de mais de duas paracenteses totais por mês, deve-se considerar a colocação de TIPS [recoberto com politetrafluoretileno (PTFE) e com 8 mm]. Esse procedimento não é recomendado em pacientes com bilirrubina > 3 mg/dl, plaquetas < 75.000/mm³, encefalopatia persistente ou episódica atual com grau 2 ou superior, infecção ativa, disfunção renal progressiva, insuficiência cardíaca ou hipertensão pulmonar. Por indicar péssimo prognóstico (sobrevida média de 6 meses), a ascite refratária constitui situação especial para indicação de transplante hepático.

Varizes esofágicas

São responsáveis por 70% dos casos de hemorragia digestiva alta (HDA) em pacientes com hipertensão portal, exercendo, ainda, grande impacto na sobrevida do paciente cirrótico. Assim, todo indivíduo com cirrose deve ser submetido a uma endoscopia digestiva alta (EDA) de rastreamento no momento do diagnóstico, mesmo na ausência de sinais de sangramento recente.

Avaliação inicial

Anamnese detalhada, buscando indícios prévios de HDA: hematêmese com ou sem melena e síndrome anêmica. Sempre realizar EDA em uma primeira avaliação.

Manejo

Profilaxia primária

Indicada para pacientes sem história de sangramento varicoso prévio, mas com um ou mais dos seguintes critérios: varizes de médio ou grosso calibre; varizes de fino calibre com *red spots*; ou classe CPT C.

As intervenções indicadas consistem no uso contínuo de betabloqueador não seletivo (BBNS) ou na erradicação endoscópica de varizes por ligadura elástica. Ambas as opções se mostraram com eficácia semelhante na prevenção do primeiro sangramento e no impacto na sobrevida. São opções de BBNS: propranolol 40 a 160 mg/dia, com dose dividida em duas tomadas; ou carvedilol 3,125 a 12,5 mg/dia, com dose dividida em duas tomadas.

Profilaxia secundária

Todo paciente com história de sangramento varicoso prévio deve ser submetido à profilaxia combinada composta de BBNS e erradicação endoscópica de varizes esofágicas por ligadura elástica.

Manejo do sangramento varicoso ativo

Há indicação de hospitalização imediata. Agente vasoconstritor (terlipressina, octreotida ou somatostatina, com preferência pelo primeiro, por 3 a 5 dias) deve ser iniciado anteriormente à EDA, com as demais medidas de suporte (manutenção de vias respiratórias, suporte hemodinâmico e hemoterapia). EDA deve ser realizada até 12 h da admissão, para abordagem primária da hemorragia (ligadura, escleroterapia ou uma combinação de ambas), e tamponamento com balão pode ser usado nas hemorragias maciças, como ponte para procedimentos mais eficazes.

TIPS constitui uma opção para pacientes refratários às medidas iniciais, mas também deve ser considerada uma terapia precoce em pacientes com alto risco de falha terapêutica (CPT C com escore inferior a 14). Antibioticoprofilaxia deve ser iniciada em todos os casos, mesmo na ausência de ascite por, pelo menos, 7 dias. Ceftriaxona IV (1 g/dia) é a principal opção, embora se possa usar norfloxacino (400 mg a cada 12 h) em pacientes menos graves, com menor risco de infecções por bactérias multirresistentes e após a retomada da VO.

Seguimento endoscópico

A frequência dos exames de EDA de controle varia conforme a existência ou não de descompensação, a persistência ou não da lesão hepática e os achados endoscópicos encontrados na última avaliação (Tabela 44.5).

Peritonite bacteriana espontânea

Define-se como uma infecção bacteriana do líquido ascítico sem identificação de uma localização intra-abdominal tratável cirurgicamente. Sua origem é multifatorial, apresentando aumento da permeabilidade intestinal, supercrescimento e translocação de bactérias entéricas, além de inflamação local e disfunção dos macrófagos como alguns dos mecanismos envolvidos. Os pacientes podem apresentar dor abdominal, febre, encefalopatia, aumento do volume abdominal ou ser assintomáticos.

Avaliação inicial

Realizar paracentese diagnóstica precocemente, já que a antibioticoterapia deve ser iniciada idealmente em até 12 h da suspeita clínica de PBE. A conduta baseia-se na contagem diferencial dos leucócitos e no resultado da cultura do líquido ascítico semeado à beira do leito, tal como mostra a Tabela 44.6.

Tabela 44.5 Frequência de seguimento com endoscopia digestiva alta em pacientes com cirrose.

Condição	Conduta
Cirrose descompensada, sem varizes ou com varizes de fino calibre	Repetir a cada 1 ano
Fator causal persistente:	
■ Cirrose compensada, sem varizes	Repetir a cada 2 anos
■ Cirrose compensada, varizes finas	Repetir a cada 1 ano
Fator causal removido:	
■ Cirrose compensada, sem varizes	Repetir a cada 3 anos Repetir a cada 2 anos

Cirrose compensada, varizes finas	
Varizes de médio/grande calibre com uso de betabloqueador	Fazer endoscopia digestiva alta (EDA) se houver evidência de sangramento
Varizes sob programa de erradicação com ligadura elástica	Repetir EDA a cada 2 a 4 semanas até a erradicação das varizes Após obliteração inicial, o primeiro rastreio deve ser feito em 1 a 3 meses. A partir de então, a cada 6 a 12 meses

Tabela 44.6 Diagnóstico e manejo da peritonite bacteriana espontânea.

Condição	Critério diagnóstico	Conduta
PBE	> 250 neutrófilos/mm ³	Iniciar antibioticoterapia e albumina
Bacterascite	< 250 neutrófilos/mm ³ + cultura positiva	Se houver sintomas, iniciar antibioticoterapia e albumina
		Se assintomático, realizar nova punção em 48 h

Manejo

Profilaxia primária

Feita com norfloxacino 400 mg/dia, está indicada para pacientes com dosagem reduzida de proteínas totais no líquido ascítico (< 1,5 g/dl) associada à disfunção hepática grave (escore CPT 9 ≥ 9 pontos e bilirrubinas totais ≥ 3 mg/dl) ou disfunção renal (definida pela existência de um ou mais critérios entre creatinina sérica ≥ 1,2 mg/dl, ureia sérica ≥ 25 mg/dl ou sódio sérico 1 ≤ 130 mEq/l).

Profilaxia secundária

Indicada para todos os pacientes com PBE prévia, é feita com uso contínuo de norfloxacino 400 mg/dia. Esquemas de uso não diário com clotrimazol ou ciprofloxacino não são recomendados.

Tratamento

Deve ser sempre realizado em ambiente hospitalar e iniciado antes do resultado das culturas. Cefalosporinas de terceira geração constituem a classe de escolha (ceftriaxona, cefotaxima ou ceftazidima), com duração de 5 a 7 dias. Amoxacilina/clavulanato representam alternativas. Recomenda-se repor albumina na dose de 1,5 g/kg/dia no momento do diagnóstico (D1) e 1 g/kg/dia no D3 (dose máxima diária de 100 g), com os objetivos de reduzir o risco de desenvolvimento de síndrome hepatorrenal e reduzir mortalidade.

Nova paracentese em 48 h deve ser realizada para avaliar resposta ao antibiótico. Falha terapêutica é provável na ausência de resposta clínica e/ou se a citometria na paracentese de controle mostrar porcentagem de neutrófilos superior a 25% da contagem pré-tratamento.

Encefalopatia hepática

É descrita como uma alteração neuropsiquiátrica potencialmente reversível, identificada em pacientes com disfunção hepática. A fisiopatogenia ainda não é totalmente conhecida, porém o aumento sérico da amônia parece ter uma participação importante. A inversão do ciclo sono-vigília representa uma das manifestações mais precoces. Depressão/euforia, sonolência, confusão mental, *flapping*, hiper-reflexia e bradicinesia são outros achados possíveis nas fases iniciais. Obnubilação, torpor, coma e posição de descerebração constituem manifestações tardias.

Avaliação geral

Anamnese e exame físico possibilitam graduar a complicação, tal como descrito na Tabela 44.7.

Manejo

Encefalopatia graus I e II

Fatores precipitantes devem ser identificados e prontamente tratados (infecções, medicamentos, desidratação e hemorragia digestiva são os mais comuns). Suporte nutricional adequado, com 35 a 45 kcal/dia e sem restrição proteica (ingestão diária entre 1 e 1,5 g/kg). Realizar 5 a 6 refeições ao longo do dia e um lanche antes de dormir, rico em carboidratos complexos. A principal intervenção farmacológica consiste no uso de lactulona VO, em dose diária entre 40 e 120 mL, dividida em 2 a 4 tomadas, com o objetivo de manter duas a três evacuações amolecidas (não líquidas) por dia. Em casos refratários, metronidazol ou neomicina podem ser associados. Rifaximina ainda não está disponível no Brasil.

Tabela 44.7 Graduação da encefalopatia hepática (classificação de West Haven).

Graus	Características
Grau I	Alteração do humor e do sono
Grau II	Confusão mental moderada, letargia, <i>flapping</i>
Grau III	Torpor, discurso incoerente
Grau IV	Coma, irresponsivo

Encefalopatia graus III e IV

Alto risco de aspiração broncopulmonar e óbito. O tratamento envolve internação hospitalar, ventilação mecânica e lactulose por sonda e/ou enemas, em paralelo ao suporte nutricional e à investigação e à correção de fatores precipitantes.

Estado nutricional

A desnutrição proteico-calórica foi descrita em 50 a 100% dos pacientes com cirrose descompensada e em pelo menos 20% dos cirróticos compensados. A desnutrição está associada a risco aumentado de complicações (como sangramento varicoso e ascite) e a morbimortalidade. Alguns cirróticos também apresentam deficiência de micro e macronutrientes, que contribuem para deficiências vitamínicas, encefalopatia e imunoparesia, entre outras consequências. Diante disso, é fundamental reconhecer e fornecer suporte nutricional adequado para esses pacientes.

Avaliação inicial

Anamnese detalhada contendo peso atual e histórico do peso (peso usual, peso nos últimos 6 meses e perda ponderal recente), pesquisa de sintomas gastrintestinais que comprometam a alimentação recordatória alimentar, cálculo do índice de massa corpórea (usando o peso seco estimado em caso de ascite) e circunferência do braço constituem avaliações simples e úteis. Medida da força de preensão muscular por dinamometria e medida da área muscular do braço fornecem informações adicionais. Outros exames, como medida do índice de massa muscular no nível da vértebra L3 e o estudo da composição corporal por densitometria (DEXA), podem ser considerados em pacientes de alto risco para desnutrição.

Manejo

Idealmente, o manejo nutricional de portadores de cirrose deve ser acompanhado por nutricionista. As medidas fundamentais para o suporte nutricional adequado desses pacientes são:

- Peso/cálculo de índice de massa corpórea (com peso seco estimado) e circunferência do braço em todas as consultas
- Meta calórica de 35 a 45 kcal/dia e meta proteica de 1,2 a 1,5 g/kg/dia
- Estimular uso de três refeições principais, com três refeições leves intercaladas, sendo a última ao fim da noite, contendo 200 a 400 kcal
- Suplementação oral com aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) pode ser considerada em pacientes sarcopênicos
- Considerar suplementação temporária com nutrição enteral por sonda nasoenteral em pacientes com desnutrição grave
- Incentivar atividade física leve e supervisionada para evitar/melhorar a sarcopenia
- Reavaliar a cada 1 a 3 meses no primeiro ano de acompanhamento.

Hepatocarcinoma

Pelo fato de a incidência do HCC estar aumentando globalmente, estudos de custo-efetividade indicam que uma incidência anual de 1,5% ou mais justifica o seu rastreio em pacientes cirróticos, independentemente de sua etiologia.

Rastreamento

Globalmente, o rastreamento de HCC está indicado para pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B e para os demais indivíduos com fibrose avançada (cirrose ou fibrose nodular) associada a quaisquer outras hepatopatias crônicas. As ferramentas de rastreamento de HCC e sua periodicidade são listadas na Tabela 44.8.

Manejo

O tratamento do HCC é complexo, multidisciplinar e depende do estadiamento da neoplasia, da gravidade da hepatopatia de base e do estado funcional do paciente. Neoplasias em estádios iniciais diagnosticadas em pacientes com boa reserva funcional hepática são mais frequentemente passíveis de intervenções curativas, como ressecção cirúrgica, terapias ablativas (injeção percutânea de etanol ou radiofrequência) ou transplante hepático. Já os pacientes com doença em estádios intermediários e avançados poderão ser alvo de outras modalidades terapêuticas, incluindo quimioembolização, quimioterapia sistêmica (sorafenibe, regorafenibe) ou suporte paliativo.

Transplante hepático

Em geral, pacientes com cirrose têm indicação de transplante quando o escore MELD ≥ 15 . A avaliação para o transplante deve ser idealmente iniciada quando de escore MELD superior a 10, possibilitando, assim, que o paciente já entre em contato com a equipe de transplante e faça todos os exames preparatórios para ser listado. Pacientes com indicação de transplante hepático são ranqueados em uma lista de acordo com seu escore MELD e estratificados conforme o seu tipo sanguíneo pelo sistema ABO. Em virtude da dinâmica do processo, os escores são atualizados periodicamente, com frequência variável conforme seu último escore, podendo o paciente subir ou descer na lista. Dependendo da região geográfica, a pontuação necessária e o tempo em lista variam. Pacientes com cirrose de etiologia alcoólica precisam de uma abstinência de, no mínimo, 6 meses para que se tornem candidatos ao transplante. Os exames para cálculo do MELD têm prazo de validade e devem ser renovados, no mínimo, na frequência a seguir:

- MELD até 10: validade de 12 meses
- MELD de 11 a 18: validade de 3 meses
- MELD de 19 a 25: validade de 1 mês
- MELD maior que 25: validade de 7 dias.

Caso os exames não sejam renovados no período definido, o paciente receberá um valor de MELD igual a 6, até sua atualização. As indicações de transplante hepático são:

- Atresia das vias biliares
- Colangite esclerosante primária
- Metástases hepáticas de tumor neuroendócrino
- Câncer primário do fígado
- Doença de Caroli
- Hepatite fulminante
- Cirrose alcoólica

Tabela 44.8 Rastreamento do hepatocarcinoma.

Exame	Periodicidade
Ultrassonografia de abdome superior	A cada 6 meses
Dosagem de alfafetoproteína	A cada 6 meses
Tomografia computadorizada trifásica (com contraste iodado) ou ressonância magnética com contraste (gadolínio ou ácido gadoxético)	Indicações: <ul style="list-style-type: none">■ Problemas técnicos com ultrassonografia

Avaliação complementar para lesão suspeita em ultrassonografia

- Doença de Wilson
- Síndrome de Budd-Chiari
- Colangite biliar primária
- Doenças metabólicas com indicação de transplante
- Polineuropatia amiloidótica familiar
- Cirrose biliar secundária
- Hemocromatose
- Síndrome hepatopulmonar
- Cirrose criptogênica
- Hepatite autoimune
- Carcinoma hepatocelular fora dos critérios de Milão
- Cirrose pelos vírus das hepatites B ou C
- Cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica.

OUTRAS MEDIDAS TERAPÊUTICAS

- Vacinações específicas: hepatites A e B (quando suscetível); *influenza* (anual) e pneumococo (PPSV23)
- Evitar/ajustar dose de medicamentos potencialmente hepatotóxicos
- Abstinência alcoólica (considerar uso de baclofeno 30 a 60 mg/dia)
- Medidas específicas conforme a causa da hepatopatia: terapia medicamentosa e psicoterapia para doença hepática alcoólica; terapia antiviral para hepatites B ou C etc.

BIBLIOGRAFIA

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-60.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154-81.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019;70(1):172-193.
- Secretaria de Estado da saúde central de transplante – CT. Disciplina o módulo do fígado, Resolução SS-151, 2010.

Marcela Schmitt S. Belleza •
Paulo Roberto Abrão Ferreira

INTRODUÇÃO

As hepatites virais são doenças causadas por diversos agentes etiológicos que têm como semelhança o tropismo primário pelo tecido hepático, acarretando manifestações clínicas e laboratoriais semelhantes, porém com particularidades específicas, principalmente no que diz respeito à evolução de cada uma das infecções. Essas condições se classificam de acordo com o agente etiológico e o tempo de infecção, sendo as hepatites crônicas aquelas que cursam com detecção viral por um período igual ou superior a 6 meses.

Doenças de notificação compulsória no Brasil, atualmente são conhecidos cinco principais agentes causadores das hepatites virais – vírus da hepatite A (HAV), hepatite B (HBV), hepatite C (HCV), hepatite delta (HDV) e hepatite E (HEV) –, cada uma das quais abordada a seguir.

HEPATITE A

Pertencente à família Picornaviridae, do gênero *Hepadovirus*, o HAV consiste em um vírus RNA de fita simples, cujo único reservatório é o ser humano. Sua transmissão se dá via fecal-oral (contato interpessoal ou por meio de água e alimentos contaminados). A doença causada por ele tem distribuição mundial, com cerca de 1,4 milhão de novos casos ao ano, esporadicamente ou em epidemias. A maioria dos casos é autolimitada, de caráter benigno e não há relatos de infecção crônica.

Quadro clínico e história natural

Após um período de incubação de cerca de 28 dias, surgem sinais e sintomas inespecíficos, como indisposição, fadiga, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, febre, colúria e acolia fecal, além de icterícia, hepatomegalia, rash cutâneo e artralgia, embora menos frequentes. A clínica pode ser mais expressiva nos pacientes com mais de 50 anos de idade e hepatopatas.

A investigação laboratorial demonstra dano hepatocelular (aumento de transaminases), hiperbilirrubinemia, aumento de proteínas de fase aguda e marcadores inflamatórios.

O quadro tende a se resolver espontaneamente em cerca de 3 semanas. São descritas algumas complicações, como hepatites fulminante, colestática e recorrente. As duas últimas são autolimitadas e requerem apenas tratamento sintomático após afastadas outras causas da persistência dos sintomas. No caso da hepatite fulminante, há necessidade de transplante hepático para evitar o óbito.

Diagnóstico

A suspeita diagnóstica deve ser feita sempre quando do início súbito de sintomas prodrômicos associados a icterícia ou aumento das transaminases. Realiza-se o diagnóstico definitivo pela sorologia – pesquisa de anticorpos contra HAV (anti-HAV IgM e total – IgM e IgG). Após a infecção, o indivíduo torna-se imune.

As hepatites virais agudas têm clínica muito semelhante. Assim, é necessário afastá-las quando houver suspeita. Outros vírus também podem causar lesão hepatocitária, como Epstein-Barr, citomegalovírus e HIV. As síndromes febris ictericas (malária e leptospirose), além de causas não infecciosas (hepatites medicamentosa e autoimune), representam outros diagnósticos diferenciais.

Tratamento e prevenção

A hepatite A não dispõe de um tratamento específico. Os sintomas devem ser controlados, evitando medicações hepatotóxicas, e o profissional de saúde atentar-se às possíveis complicações nos 6 meses seguintes à infecção.

A profilaxia primária é realizada por vacinação – no Brasil, incluída no calendário nacional de vacinação a todas as crianças. Outros cuidados com alimentos, higiene pessoal e saneamento básico também são importantes.

HEPATITE B

O HBV é um DNA vírus da família Hepadnaviridae transmitido via parenteral (principalmente sexual, motivo pelo qual a doença é considerada uma infecção sexualmente transmissível) e por transmissão vertical. Hepatite

B crônica pode surgir em 5 a 10% dos pacientes infectados.

História natural e manifestações clínicas

Hepatite B aguda

A primeira resposta infecciosa é humoral contra o antígeno do core do HBV (detecção anti-HBc – IgM). Nesse período, não existem outras alterações clínicas ou laboratoriais. Após 1 a 4 meses, há aumento das transaminases, sintomas infecciosos inespecíficos e leves alterações do trato gastrintestinal (como na hepatite A).

Cerca de 70% dos casos são subclínicos (anictéricos). Quando presente, a icterícia pode durar até 3 meses e ser seguida da fase de convalescença. O quadro clínico é mais grave nos pacientes que já têm hepatopatia prévia. Em 0,5 a 1% dos pacientes, pode ocorrer hepatite fulminante (quando há lise hepatocitária extensa, imunomedida).

A evolução mais comum consiste no desenvolvimento de anticorpos contra HBeAg e HBsAg, que conferem proteção a longo prazo. A ausência de alterações do coagulograma demonstra melhor prognóstico, e a manutenção das transaminases aumentadas indica progressão para hepatite crônica.

Hepatite B crônica

Caracterizada pela detecção de HBsAg por um período superior a 6 meses, são descritas cinco fases da doença:

- Imunotolerância: há elevada replicação viral, sem evidência de agressão hepatocelular (fase assintomática com exames laboratoriais normais)
- ImunorreAÇÃO: ocorre replicação viral associada à agressão hepatocitária. Podem surgir sintomas de exacerbação infecciosa
- Portador inativo: a replicação viral ocorre em níveis baixos ou indetectáveis, normalizando os níveis de transaminases. Geralmente, há soroconversão para anti-HBe
- Reativação: ocorre retorno à replicação viral
- Resolução: eliminação viral.

A progressão para doença crônica depende de vários fatores, principalmente da idade do paciente quando do contato com o vírus. A chance de infecção crônica é de 90% nas infecções perinatais e de menos de 5% quando o adulto for infectado. Muitos pacientes permanecem assintomáticos. Ao exame físico, quando surgem alterações, já estão demonstradas insuficiência hepática, hipertensão portal ou cirrose descompensada.

Manifestações extra-hepáticas

Podem ocorrer tanto na forma aguda quanto na fase crônica da doença, sendo as principais a poliarterite nodosa e as glomerulopatias (nefropatia membranosa e glomerulonefrite membranoproliferativa).

Diagnóstico

Diagnostica-se a infecção por HBV por meio da sorologia e da detecção do DNA viral (testes qualitativos e quantitativos, geralmente por técnicas de reação em cadeia da polimerase). Em relação à pesquisa sorológica, têm-se:

- Antígeno de superfície (HBsAg) e anticorpo contra HBsAg (anti-HBs): o antígeno pode ser detectado entre 1 e 10 semanas após a exposição. Sua eliminação é seguida de um período de janela imunológica, depois do qual surge o anti-HBs, que, na maioria dos casos, perdura para a vida. Trata-se do antígeno presente nas formulações vacinais, que induzem a produção de anti-HBs isoladamente
- Antígeno do core (HBcAg) e anticorpos contra HBeAg (anti-HBc IgM e total – IgG + IgM): HBcAg é um antígeno intracelular expresso por hepatócitos infectados (não pode ser detectado no soro). Anti-HBc IgM pode ser detectado por até 2 anos após a infecção, e seus níveis podem aumentar durante as exacerbações da doença. Anti-HBc total é encontrado nos pacientes com contato prévio com HBV
- Antígeno hepatite B (HBeAg) e anticorpo (anti-HBe): HBeAg é uma proteína secretora, considerada marcadora de alta replicação e infectividade. Anti-HBe pode indicar remissão da doença hepática.

Manejo da infecção aguda

Geralmente, exige apenas medidas de suporte, indicando-se a hospitalização conforme a gravidade do quadro e as comorbidades do paciente. O tratamento específico não é um consenso, mas, quando realizado, pode-se optar pelo uso de entecavir ou tenofovir.

Manejo da infecção crônica

Avaliação inicial

Na anamnese e no exame físico, devem ser valorizados fatores de risco para outras hepatopatias (virais ou não, como o uso de álcool) e coinfeções. Sinais e sintomas de insuficiência hepática podem existir. Exames complementares precisam incluir a pesquisa de coinfeções (outras hepatites virais e HIV, principalmente), função hepática e pesquisa de replicação do HBV. As mulheres em idade fértil devem ser avaliadas para a possibilidade de gestação. O rastreio de fibrose hepática por métodos não invasivos pode ser considerado na avaliação inicial do paciente.

Terapia antiviral

O Ministério da Saúde recomenda o tratamento aos pacientes com HBeAg reagente e TGP acima de 2 vezes o limite superior da normalidade (LSN), a adultos com mais de 30 anos com HBeAg reagente e aos pacientes com HBeAg não reagente, porém com HBV-DNA > 2.000 UI/ml e TGP > 2 vezes o LSN. Outros casos devem ser individualizados.

O objetivo da terapia específica inclui supressão do HBV-DNA, negativação de HBeAg e HBsAg. Normalmente, a resposta virológica sustentada (RVS) é acompanhada da normalização das transaminases e da atividade necroinflamatória. Pode haver redução do risco das complicações a longo prazo. Os antivirais empregados incluem interferona e os análogos nucleotídios (p. ex., entecavir ou tenofovir).

Acompanhamento clínico

Os pacientes devem ser seguidos para detecção precoce de hepatocarcinoma (HCC), cirrose hepática e suas complicações. É importante ressaltar que, na infecção crônica por HBV, o HCC pode se desenvolver mesmo antes da ocorrência de cirrose hepática. O rastreamento para diagnóstico precoce dessa neoplasia deve ser feito com ultrassonografia semestral.

Prevenção

No Brasil, a vacinação de todas as pessoas faz parte do calendário nacional de vacinação. Outras formas de prevenção incluem o uso de preservativos nas relações sexuais, não compartilhamento de objetos cortantes pessoais como agulhas e seringas e cuidado com materiais para confecção de tatuagens e *piercings*, por exemplo.

HEPATITE C

Doença causada pelo HCV, um vírus do gênero *Hepacivirus*, da família Flaviviridae, são conhecidos sete genótipos e 67 subtipos, todos com RNA de fita única. No mundo, o genótipo 1 é o mais prevalente. Nos EUA, a infecção por HCV comprehende a principal causa de cirrose e HCC, e as complicações da doença são a causa mais comum de indicação de transplante hepático.

A transmissão do HCV ocorre principalmente via parenteral. Assim, são considerados fatores de risco o uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea, hemodiálise, transplante de órgãos e promiscuidade sexual. Pessoas nascidas entre 1945 e 1965 também apresentam maior risco de infecção assintomática.

História natural e manifestações clínicas

Hepatite C aguda

Como as demais hepatites virais agudas, manifesta-se com sinais e sintomas inespecíficos. Laboratorialmente, o HCV-RNA é detectado cerca de 2 semanas após a exposição e evolui com resposta sorológica após 30 a 60 dias. A eliminação viral espontânea pode ocorrer em até 40% dos casos, principalmente em adultos jovens, em cerca de 12 semanas.

Hepatite C crônica

Caracterizada por RNA detectável ou sorologia persistente por um período superior a 6 meses, trata-se de uma doença insidiosa, marcada por processo inflamatório crônico persistente. Aproximadamente, 20% dos pacientes evoluirão com cirrose hepática, e a partir de então, o risco anual de surgimento de HCC é de 1 a 5%, mais expressivo em pacientes com outros fatores de risco para hepatopatias.

Manifestações extra-hepáticas

Compreendem outras manifestações da doença crioglobulinemia mista, linfoma de células B, glomerulonefrite membranoproliferativa e doença renal crônica, vasculite leucocitoclástica etc.

Diagnóstico

Os testes diagnósticos podem ser divididos em:

- Sorológicos: detectam anticorpos contra HCV
- Moleculares: quantificam o RNA viral (carga viral) e definem o genótipo.

O Ministério da Saúde recomenda iniciar pesquisa por meio de um método sorológico, seguido do teste molecular caso a sorologia se mostre positiva. Casos fortemente suspeitos com sorologia inicial negativa devem ser reavaliados com nova pesquisa de anticorpos.

Devem-se pesquisar todos os casos de hepatopatia aguda ou crônica de etiologia indefinida. O rastreamento precisa ser individualizado, conforme os fatores de risco, mas todos acima de 40 anos devem fazer o teste. A periodicidade do rastreio também varia caso a caso, pelo risco de infecção.

Avaliação inicial e acompanhamento clínico

Pacientes recém-diagnosticados devem ser conduzidos conforme discutido no tópico “Hepatite B crônica”.

Tratamento

Atualmente, os regimes antivirais de ação direta (DAA) são altamente efetivos, bem tolerados e garantem a cura em cerca de 95% dos casos, garantindo aumento de sobrevida, redução de morbidade e aumento da qualidade de vida dos pacientes curados.

O objetivo primário do uso dos DAA consiste na RVS – ausência de detecção viral por um período superior a 12 semanas após o fim do tratamento. A terapia antiviral está indicada a todos os pacientes com diagnóstico de infecção por HCV, aguda ou crônica, independentemente da gravidade da doença.

Cuidados pré-tratamento

Inicialmente, para a definição do tratamento, deve ser realizada a pesquisa do genótipo viral. Outras variáveis importantes referem-se à história de tratamento prévio e ao acometimento hepático causado pelo HCV (determinar o estadiamento de fibrose hepática). Em pacientes com cirrose hepática, aplicar o escore prognóstico de Child-Pugh.

As possíveis comorbidades devem estar bem controladas, particularmente as disfunções tireoidianas, as doenças psiquiátricas e os distúrbios metabólicos e renais. As coinfecções devem ser avaliadas e tratadas quando possível.

Tratamento de acordo com o genótipo

São descritos diversos esquemas terapêuticos de acordo com o genótipo viral e o acometimento hepático. Para fins didáticos, serão expostas as opções consideradas de primeira linha para cada genótipo principal (Tabela 45.1), devendo-se avaliar as dosagens e o tempo de tratamento em bibliografia específica.

Tabela 45.1 Tratamento de primeira linha de acordo com o genótipo viral.

Genótipo	Regimes pangenotípicos			Regimes específicos		
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não
1b	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
2	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
3	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
4	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não
5	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não
6	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não

DSV: dasabuvir; EBR: elbasvir; GLE: glecaprevir; LDV: ledipasvir; OBV: obitasvir; GZR: grazoprevir; PIB: pibrentasvir; PTV/r: paritaprevir/ritonavir; SOF: sofusbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Cuidados durante o tratamento

Os pacientes devem ser seguidos de acordo com a função hepática, o hemograma e a função renal, além do acompanhamento das comorbidades. O uso de ribavirina pode predispor hemólise e efeitos teratogênicos.

A interrupção do tratamento deve ser cogitada caso ocorra efeito adverso importante, como elevação das transaminases acima de 10 vezes o LSN ou descompensação hepática, bem como infecção bacteriana grave ou sepse e na ausência de adesão ao tratamento.

Acompanhamento após o tratamento

Os pacientes devem ser seguidos periodicamente para avaliação de complicações da infecção, conforme discutido no tópico "Hepatite B crônica" e no Capítulo 44.

HEPATITE DELTA

O HDV é um vírus defectivo, com genoma RNA, mas que necessita do envelope lipoproteico do HBV para infectar e causar doença. Assim, a hepatite delta não ocorre na ausência de coinfeção com hepatite B, sendo descritos oito genótipos virais. No ocidente, a ocorrência mais comum é do genótipo 1, e o genótipo 3 já foi encontrado na Amazônia e em outros países da América Latina. O contágio se dá via parenteral e pode ocorrer de duas formas:

- Superinfecção: paciente com hepatite B crônica adquire posteriormente o vírus delta. O quadro clínico pode similar uma exacerbação da hepatite B ou hepatite aguda grave
- Coinfecção: o paciente é exposto simultaneamente ao HBV e HDV. A clínica é indistinguível das demais hepatites virais agudas, sendo geralmente transitória e autolimitada.

O diagnóstico é feito por meio da pesquisa do antígeno (HDAg) e anticorpo (anti-HDV IgM e IgG). A detecção do HDV-RNA pode ser realizada por PCR. A história natural é de progressão rápida para cirrose, inclusive em jovens, mas não ocorre em todos os pacientes. Também há alto risco de HCC.

O tratamento deve ser feito nos pacientes com HDV-RNA em altos títulos ou que já evoluíram para cirrose hepática. O alfainterferon peguilado tem sido a escolha nesses casos. O objetivo consiste na supressão do HDV-RNA 24 semanas após o fim do tratamento. É importante lembrar que a prevenção e a erradicação do HBV protegem contra nova infecção.

HEPATITE E

O HEV é um RNA vírus pequeno, do gênero *Hepevirus* e família Hepeviridae, do qual são conhecidos quatro genótipos. É transmitido via fecal-oral e pela ingestão de carne contaminada. A ocorrência da doença é mais comum na Ásia e na África, principalmente em surtos epidêmicos.

A maioria dos casos refere-se a hepatite aguda subclínica e autolimitada. Febre e artralgia são manifestações comuns.

O diagnóstico pode ser feito por meio de sorologia (anti-HEV IgM). IgG é detectada logo após o aparecimento de IgM, mas sua ocorrência não é duradoura. Também pode ser detectado HEV-RNA por PCR.

A vacinação não é recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), tendo seu uso restrito à China. Assim, a principal forma de prevenção consiste no cuidado com alimentos possivelmente contaminados. A hepatite E pode cronificar em pacientes imunossuprimidos, com evolução para cirrose, casos em que o tratamento deve ser feito com ribavirina ou interferona.

BIBLIOGRAFIA

- Chopra S, Arora S. Patient evaluation and selection for antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection. UpToDate, 2018.
- Chopra S, Flamm SS, Chopra S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. UpToDate, 2018.
- Chopra S, Pockros PJ. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection. UpToDate, 2018.
- Chopra S. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. UpToDate, 2018.
- Feld JJ. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of acute hepatitis C virus infection in adults. UpToDate, 2018.
- Lai M, Chopra S. Hepatitis A virus infection – treatment and prevention. UpToDate, 2018.
- Lai M, Chopra S. Hepatitis A virus infection in adults – epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate, 2018.
- Lok ASF. Combination therapy for chronic hepatitis B virus infection. UpToDate, 2018.
- Lok ASF. Hepatitis B virus – clinical manifestations and natural history. UpToDate, 2018.
- Lok ASF. Hepatitis B virus – overview of management. UpToDate, 2018.
- Lok ASF. Hepatitis B virus – screening and diagnosis. UpToDate, 2018.
- Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
- Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
- Negro F, Lok ASF. Diagnosis of hepatitis D virus infection. UpToDate, 2018.
- Negro F, Lok ASF. Pathogenesis, epidemiology, natural history and clinical manifestations of hepatitis D virus infection. UpToDate, 2018.

Negro F, Lok ASF. Treatment and prevention of hepatitis D virus infection. UpToDate, 2018.

Raíssa Pereira Neiva + Lívia Maria Antunes P. Azevedo

INTRODUÇÃO

As pancreatites crônicas caracterizam-se por uma reação inflamatória que promove degeneração fibrótica, progressiva e irreversível do parênquima pancreático, com consequente perda das funções exócrina e endócrina do órgão.

EPIDEMIOLOGIA

Os estudos de incidência e prevalência da pancreatite crônica são pouco frequentes, mas se nota que incide principalmente em pacientes do sexo masculino, observando-se, em alguns estudos, uma relação aproximada de 9:1 em relação às mulheres.

ETIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

No Ocidente, especialmente no Brasil, a etiologia mais comum refere-se ao consumo prolongado de bebidas alcoólicas, respondendo por cerca de 90% dos casos. Em geral, uma ingestão correspondente a 80 mL/dia de etanol para o sexo feminino e 100 mL/dia para o sexo masculino é necessária para o desenvolvimento da doença, especialmente em indivíduos com suscetibilidade genética e ambiental. Entretanto, avanços na compreensão da fisiopatologia da pancreatite crônica apontam para uma afecção de etiologia diversa, resultado da interação de fatores morfológicos, ambientais, tóxicos, inflamatórios e genéticos. Outras etiologias devem ser investigadas, principalmente na ausência de alcoolismo, notadamente as formas genéticas, obstrutivas e autoimunes.

As classificações mais utilizadas na prática clínica consideram os fatores de risco para o desenvolvimento da doença. A Tabela 46.1 expõe a classificação TIGAR-O, uma das mais citadas pela literatura.

Tabela 46.1 Classificação TIGAR-O.

Classificação	Causas
Tóxico-metabólica	Álcool, tabaco, hipercalcemia (hiperparatireoidismo), hipertrigliceridemia, insuficiência renal crônica, medicações, toxinas
Idiopática	Início precoce ou tardio
Genética	Mutações dos genes <i>CFTR</i> , <i>PRSS1</i> e <i>SPINK 1</i> , deficiência de alfa-1-antitripsina
Autoimune	Pancreatite crônica isolada, pancreatite crônica sindrômica (associação com Sjögren, colangite esclerosante primária etc.)
Obstrutiva	Pâncreas <i>divisum</i> , obstrução do ducto pancreático (p. ex., tumor), cistos duodenais pré-ampulares, cicatrizes pós-traumáticas do ducto pancreático

DIAGNÓSTICO

Manifestações clínicas

Dor abdominal

Sintoma mais comum e predominante, torna-se um problema relevante nesse grupo pelo prejuízo na qualidade de vida. A dor é tipicamente epigástrica e de caráter penetrante, sendo frequentes a irradiação para o dorso e a associação a náuseas e vômitos. Sua intensidade é variável, podendo ser de leve a muito acentuada.

A ingestão de álcool e alimentos gordurosos representa um fator desencadeante comum, e a posição genupeitoral pode atenuar a dor. Nas fases iniciais, a dor surge em crises, podendo tornar-se contínua e, em fases avançadas, pode estar ausente, já que o parênquima pancreático se encontra totalmente substituído por fibrose.

Os mecanismos da dor pancreática são múltiplos. Atribui-se um papel importante à hipertensão intrapancreática, que pode ser intraductal, associada aos fenômenos obstrutivos decorrentes de alterações arquiteturais e da modificação da composição do suco pancreático, com precipitação proteica e de cálcio no ducto pancreático principal e/ou secundário, e agravada pela estimulação secretória provocada por álcool, consumo de gordura e nicotina. A inflamação peripancreática e perineural também contribui para o quadro álgico, assim como a sensibilização do sistema nervoso central e periférico em quadros crônicos.

Emagrecimento e desnutrição

A perda ponderal involuntária é comum e multifatorial. As dores abdominais, além das náuseas e dos vômitos desencadeados pela alimentação, levam o paciente a evitar as refeições. Diabetes melito, síndrome de má-absorção, supercrescimento bacteriano de intestino delgado, infecções concomitantes e neoplasias também contribuem para o emagrecimento.

Insuficiência pancreática exócrina

A esteatorreia representa o principal sintoma que reflete a insuficiência pancreática exócrina (IPE), devendo-se ressaltar que mais de 90% do parênquima pancreático precisa estar acometido para que haja essa manifestação. Em fases iniciais, a insuficiência pancreática se manifesta de maneira inespecífica, com sintomas como fraqueza, fadiga, plenitude pós-prandial, flatulência, desconforto e distensão abdominal, com evacuações normais.

Nas fases tardias, a esteatorreia decorre de perda excessiva de gordura nas fezes, consequência da má-digestão de triglicerídos pelas lipases pancreáticas deficientes. É característico o relato de fezes oleosas, acinzentadas, com odor fétido e que se aderem firmemente à superfície do vaso sanitário. Deficiências de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) podem ser observadas; porém, em geral, mantêm-se assintomáticas pela manutenção de uma absorção mínima.

Insuficiência pancreática endócrina | Diabetes melito

A intolerância à glicose é precoce no curso da pancreatite crônica, contudo o diabetes melito surge como manifestação tardia, sendo frequentemente posterior ao surgimento da esteatorreia. O mecanismo consiste na redução da produção de insulina pela destruição das ilhotas de Langerhans, o que também afeta a produção de glucagon, justificando a precaução de reposição insulínica pelo maior risco de hipoglicemia.

Outras manifestações

São relatadas com menos frequência:

- Icterícia, pela compressão do colédoco retropancreático por edema da cabeça de pâncreas, pseudocistos ou estenoses
- Ascite, derrame pleural e, raramente, derrame pericárdico
- Hemorragia digestiva alta secundária à hipertensão portal segmentar.

Ao exame físico, deve-se atentar para a existência de estigmas de doença hepática alcoólica: telangiectasias, rarefação de pelos, eritema palmar, ginecomastia, engorgimento de parótidas, contratura palmar de Dupuytren etc.

Exames laboratoriais

A Tabela 46.2 resume os exames laboratoriais capazes de auxiliar na investigação diagnóstica.

Tabela 46.2 Exames laboratoriais.

Exames	Investigação
Hemograma	A anemia é comum – causas: deficiências de ferro, vitamina B ₁₂ e ácido fólico

	Linfopenia – parâmetro de desnutrição
Magnésio e cálcio	Parâmetro precoce de desnutrição e IPE
Amilase e lipase	Crises de agudização – os níveis são normais ou baixos em fases avançadas
Albumina	Avaliação da desnutrição
Bilirrubinas e fosfatase alcalina	Altos níveis sugerem compressão do colédoco, fibrose ou neoplasia de pâncreas
Aminotransferases	Altos níveis sugerem doença hepática alcoólica em paciente que mantém consumo etílico
Vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) e vitamina B ₁₂	Suspeita de deficiências
Glicemia de jejum e hemoglobina glicada	Avaliação da função endócrina pancreática
Marcadores tumorais (CA 19.9 e CEA)	Risco aumentado de neoplasia pancreática

Teste funcionais pancreáticos

Os testes laboratoriais que documentam a insuficiência da glândula exócrina, também denominados testes indiretos, são sensíveis apenas nas fases avançadas da doença. Aqueles que avaliam a secreção da glândula (testes diretos) são mais sensíveis e específicos, com potencial de detectar a pancreatite crônica em estágios mais precoces. No entanto, são invasivos, de alto custo e não estão disponíveis na prática clínica diária. A Tabela 46.3 resume os métodos disponíveis e sua relevância do ponto de vista prático.

Exames de imagem

De suma importância para o diagnóstico de pancreatite crônica, sua escolha baseia-se na disponibilidade das diversas modalidades e necessidade clínicas das informações específicas fornecidas por cada uma, bem como nas contraindicações de cada método em contextos individuais. A Tabela 46.4 resume os achados mais comuns evidenciados por diferentes métodos de imagem.

Em resumo, apesar de toda a propedêutica disponível, o diagnóstico de pancreatite crônica pode ser difícil e desafiador. A tomografia computadorizada de abdome compreende o exame de imagem a ser solicitado inicialmente, conseguindo estabelecer o diagnóstico, identificar as complicações e excluir diagnósticos diferenciais (p. ex., neoplasia de pâncreas). Caso persista a dúvida, deve-se recorrer à colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), método menos invasivo e com grande acurácia para definir alterações ductais e de parênquima. Se ainda houver incerteza diagnóstica, pode-se recorrer aos exames mais invasivos [colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e ultrassonografia endoscópica] ou aos testes diretos de função pancreática.

Tabela 46.3 Testes funcionais pancreáticos.

Testes funcionais	Características
Testes indiretos	
Elastase fecal – 1	< 200 µg/g sugere o diagnóstico

	Vantagem: requer uma amostra isolada de fezes, não necessita de dieta especial e suspensão de enzimas pancreáticas Desvantagem: baixa sensibilidade em disfunções leves (S: 63%)
Dosagem de gordura fecal de 72 h	> 7 g confirma o diagnóstico Vantagem: proporciona avaliação quantitativa da esteatorreia – padrão-ouro Desvantagem: requer avaliação quantitativa da ingestão dietética e gordura fecal
Quimiotripsina fecal	Menor sensibilidade e especificidade que a elastase fecal (leves S: 49%; moderados S: 85%). É diluída durante o transporte intestinal e na presença de diarreia. Necessita de suspensão das enzimas pancreáticas exógenas 2 dias antes do teste
Tripsinogênio sérico	Alta sensibilidade na IEP avançada quando tripsinogênio < 20 ng/ml Vantagem: barato e disponível Desvantagem: baixa sensibilidade em casos de IEP leve. Falso-positivo na pancreatite aguda e dor abdominal de origem não pancreática
Teste de Lundh	Mede a concentração de tripsina após dieta líquida pela sondagem da 2ª ou 3ª porção duodenal Vantagens: não requer administração via intravenosa de hormônios Desvantagens: invasivo; requer cateterização duodenal. Pouco disponível

Testes diretos*

Teste da secretina	Medida do volume e da secreção de HCO_3 no duodeno após secretina IV Diagnóstico: BIC < 80 mEq/l
Teste da CCK	Medida da amilase, lipase, tripsina após CCK IV Diagnóstico: tripsina < 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

*Baseiam-se na coleta de secreção pancreática após cateterização duodenal e administração por via intravenosa contínua de secretagogos (colecistoquinina, secretina ou ambos). Vantagens: maior sensibilidade e especificidade em fases precoces. Desvantagens: alto custo, pouca disponibilidade, dificuldade de padronização dos testes, baixa tolerância do paciente.

TRATAMENTO

Dor abdominal

A abordagem depende de sua frequência e intensidade e tem como base as seguintes estratégias:

- Abstinência alcoólica e cessação do tabagismo. Embora não impeçam que as lesões histológicas progredam, possibilitam a redução do componente inflamatório e, consequente, a diminuição do quadro álgico
- Fracionamento de refeições, com redução da ingestão de gorduras, suplementação com triglicerídos de cadeia média (TCM): o mecanismo proposto seria o incremento mínimo na secreção de colecistoquinina e, assim, menor estimulação pancreática, reduzindo o extravasamento de enzimas para o interstício e a pressão no sistema ductal, com consequente alívio da dor

Tabela 46.4 Exames de imagem.

Exames	Achados
Radiografia simples de abdome (S: 30 a 40%)	Calcificações – principalmente na pancreatite crônica avançada de etiologia alcoólica
Ultrassonografia transabdominal (S: 30 a 50%; E: 75 a 90%)	Calcificações, dilatações ductais, coleções peripancreáticas (p. ex., pseudocistos), alterações de ecogenicidade
Tomografia computadorizada (S: 75 a 90%; E: 85%)	Atrofia, aumento pancreático, calcificação, dilatações ductais, cálculos pancreáticos e complicações (p. ex., pseudocistos)
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (S: 90 a 95%; E: 90%)	Alterações de árvore ductal pancreática (estenoses, dilatações, tortuosidades, cálculos etc.). Possibilidade de intervenção terapêutica. Cada vez menos realizada pela invasibilidade e pelo maior risco de complicações (p. ex., pancreatite)
Colangiopancreatografia por ressonância nuclear magnética (S: 88 a 91%; E: 92 a 98%)	Alterações de parênquima pancreático e da árvore ductal
Ultrassonografia endoscópica	Alterações de ecogenicidade, identificação de calcificações e alterações ductais

- Suplementos enzimáticos: o mecanismo também se baseia em um conceito de retroalimentação negativa e repouso glandular; enzimas exógenas (p. ex., tripsina) inativariam peptídios liberadores de colecistoquinina, com consequentes redução da secreção pancreática, pressão no sistema ductal e alívio da dor
- Analgesia farmacológica escalonada e sequencial, de acordo com as características da dor: dipirona e/ou paracetamol devem ser utilizados preferencialmente, com ou sem anti-inflamatórios não esteroidais (uso controverso), prosseguindo, caso necessário, com opioides mais potentes. Em caso de dor crônica, neuromoduladores como a pregabalina, antidepressivos tricíclicos e gabapentina.

A Figura 46.1 resume as principais estratégias de abordagem da dor abdominal na pancreatite crônica. Em alguns casos, a refratariedade da dor diante das medidas supracitadas, os efeitos colaterais das medicações ou a necessidade de doses progressivamente altas de opiáceos determinam a obrigatoriedade de procedimentos mais invasivos, como:

- Bloqueio endoscópico ou percutâneo de plexo nervoso celíaco
- Terapia endoscópica: dilatação ductal com balão, colocação de endopróteses ou stents no ducto pancreático principal para desobstrução ductal
- Litotripsia extracorpórea por ondas de choque quando de cálculos pancreáticos
- Cirurgias: pancreateojunostomia laterolateral (cirurgia de Puestow) para fins de drenagem ductal quando há dilatações importantes ou procedimentos ablativos (p. ex., pancreatectomia subtotal e cirurgia de Whipple modificada) na ausência de dilatação significativa.

Insuficiência pancreática exócrina

A base da terapêutica recai sobre a reposição enzimática e o suplemento de macro e micronutrientes. Preconizam-se refeições frequentes e de pequeno volume, evitando alimentos de difícil digestão e sobrecarga de gordura.

A reposição enzimática deve ser iniciada precocemente, com os objetivos de reduzir a frequência das evacuações, melhorar a consistência das fezes, prevenir a perda ponderal, melhorar o estado nutricional, garantir a qualidade de vida e diminuir a morbimortalidade. As recomendações para a reposição de enzimas são: 25.000 a 50.000 UI de lipase durante as duas principais refeições e 25.000 UI nas ingestões menores; preferir compostos na forma de microesferas (1 a 1,2 mm) e com proteção entérica.

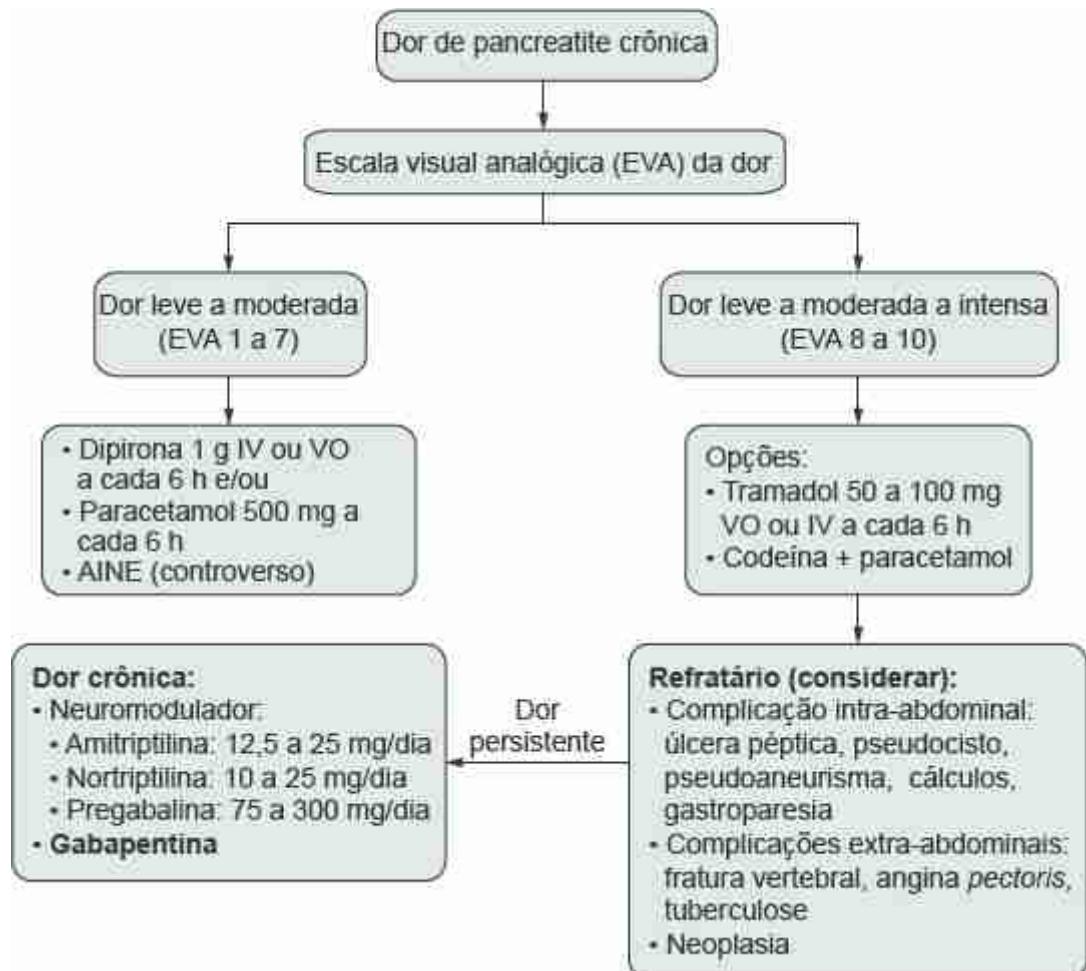


Figura 46.1 Algoritmo de manejo da dor abdominal no paciente portador de pancreatite crônica.

No caso de insucesso da reposição enzimática, deve-se aumentar a dose até no máximo 75.000 UI por refeição e/ou associar inibidores de bomba de prótons (omeprazol/pantoprazol 40 mg/dia).

Se apesar disso o quadro diarreico se mantiver, deve-se investigar se há enteroparasitoses (giardíase ou estrengiloidíase), doença celíaca, gastroparesia e supercrescimento bacteriano. Por fim, nos pacientes com resposta insatisfatória em relação a sintomas (perda de peso, esteatorreia, dispesia) e normalização de parâmetros nutricionais, substituir os lipídios da dieta por TCM.

O suplemento de cálcio, magnésio, ácido fólico, vitaminas lipossolúveis e B₁₂ dependerá das carências específicas, avaliadas quando de suas mensurações sanguíneas.

A avaliação da eficácia da suplementação enzimática se baseia na melhora dos parâmetros nutricionais, do ganho ponderal, dos níveis de vitaminas lipossolúveis e B₁₂ e dos sintomas relacionados com esteatorreia.

A investigação diagnóstica e o tratamento da IEP são resumidos na Figura 46.2.

Insuficiência pancreática endócrina

A terapêutica do diabetes relacionado com a pancreatite crônica não apresenta diferenças marcantes em relação ao tratamento usual do diabetes melito tipos 1 e 2, fundamentando-se em orientações dietéticas de acordo com o índice de massa corpórea e o controle de índices glicêmicos de jejum, pré e pós-prandiais. A

necessidade de insulinoterapia é mínima, sobretudo quando existe um déficit concomitante da secreção de glucagon e em pacientes desnutridos. A utilização de hipoglicemiantes orais representa a opção inicial seguida da insulinoterapia cuidadosa de acordo com os níveis glicêmicos, evitando-se a ocorrência de hipoglicemias.

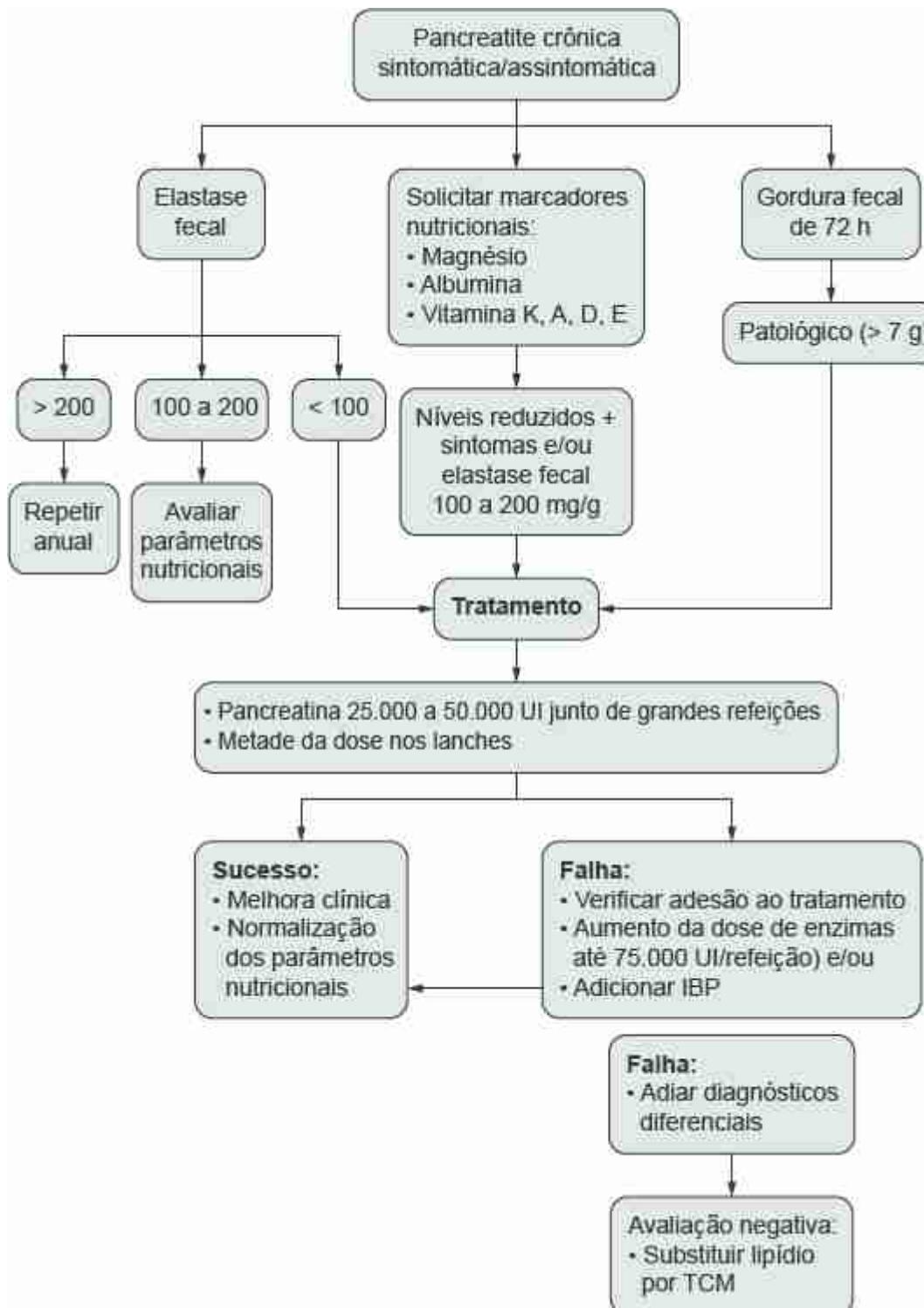


Figura 46.2 Algoritmo de investigação e manejo clínico da insuficiência pancreática exócrina e de seus principais achados.

BIBLIOGRAFIA

Chebli JMF, Felga GEG, Chebli LA. Pancreatite crônica. Revista Brasileira de Medicina. 2009;66(10):350-7.

- Freedman S, Whitcomb D, Grover S. Clinical manifestations and diagnosis of chronic pancreatitis in adults. UpToDate, 2018.
- Freedman S, Whitcomb D, Grover S. Treatment of chronic pancreatitis. UpToDate, 2018.
- Freedman S, Whitcomb D, Grover S. Clinical features and diagnosis of malabsorption. UpToDate, 2018.
- Galvão-Alves J, (coord.). II Diretriz Brasileira em Pancreatite Crônica. Revista Gastrenterologia Endoscopia Digestiva. 2017;36(supl. 1):1-66.

Parte 6

Geriatria

Gisella Machado Antunes +
Lucas Guimarães M. Santos

INTRODUÇÃO

A avaliação geriátrica ampla (AGA) consiste em um instrumento para dimensionar o *status* funcional de cada indivíduo, por meio da aplicação de testes simples de rastreio dos domínios geriátricos, que podem ser empregados dentro dos limites da prática diária do clínico. A avaliação aborda principalmente aspectos de caráter físico, nutricional, cognitivo, emocional, funcional, social, entre outros.

A AGA possibilita reconhecer demandas para o cuidado integral do paciente, facilitando a percepção de déficits funcionais capazes de impactar em longo prazo o idoso. Em última análise, visa a um envelhecimento com qualidade ao tornar possível a atuação precoce nos déficits.

DOMÍNIO FÍSICO

Déficit visual

O teste-padrão para rastreio de déficits de acuidade visual é a tabela de Snellen, em que o paciente se posiciona a 5 m de distância dessa tabela e lê as letras usando lentes corretivas. O paciente falha no teste quando não consegue ler as letras na linha 20/40.

Déficit auditivo

É importante questionar o paciente quanto à perda auditiva. Um modo de refinar o rastreio consiste em aplicar o teste do sussurro, em que se sussurram seis palavras (números, palavras ou letras) a determinada distância (15, 20, 30 ou 60 cm) da orelha do paciente, com o examinador atrás, para evitar a leitura labial, e a orelha contralateral tampada ou ocluída. O paciente falha caso não seja capaz de repetir metade das palavras corretamente.

Déficit nutricional

Os extremos de peso em idosos, tanto a obesidade quanto a desnutrição, aumentam a morbimortalidade. Na área da nutrição, torna-se importante inquerir sobre perda de peso nos últimos 6 meses, pois, quando superior a 4,5 kg, é considerada critério diagnóstico para fragilidade. O índice de massa corpórea (IMC) pode ser utilizado com ressalvas pelo fato de esses pacientes apresentarem uma importante modificação em sua composição corporal.

Frequentemente, utiliza-se a Miniavaliação Nutricional (MAN®) para calcular o risco de desnutrição, mais precisa que o IMC (Tabela 47.1).

A medição de dados antropométricos do paciente, em especial a circunferência da panturrilha (CP; ponto de corte de 31 cm), auxilia na aferição de perda de massa muscular. Conclui-se o diagnóstico de sarcopenia se associar esse dado à alteração na velocidade de marcha e na força avaliada pelo *hand grip*.

Tabela 47.1 Miniavaliação Nutricional (MNA®).

A. Nos últimos 3 meses, houve diminuição da ingestão alimentar por perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutar?

0: diminuição grave da ingestão

1: diminuição moderada da ingestão

2: sem diminuição da ingestão

B. Perda de peso nos últimos 3 meses:

0: superior a 3 kg

1: não sabe informar

2: entre 1 e 3 kg

3: sem perda de peso

C. Mobilidade:

0: restrito ao leito ou à cadeira de rodas

1: deambula, mas não é capaz de sair de casa

2: normal

D. Passou por algum estresse psicológico ou doença aguda nos últimos 3 meses?

0: sim

2: não

E. Problemas neuropsicológicos:

0: demência ou depressão graves

1: demência leve

2: sem problemas psicológicos

F1. IMC:

0: < 19

1: 19 e 20,9

2: 21 e 22,9

3: ≥ 23

Ou

F2. Circunferência da panturrilha em cm:

0: < 31

3: ≥ 31

Escore de triagem (máximo 14 pontos):

■ 12 a 14 pontos: estado nutricional normal

■ 8 a 11 pontos: sob risco de desnutrição

■ 0 a 7 pontos: desnutrido

Incontinência urinária

O rastreio de incontinência urinária consiste em duas perguntas – “no último ano você perdeu urina ou ficou molhado?” e, em caso afirmativo, “você perdeu urina em, pelo menos, 6 dias separados?”. Realizar esses questionamentos é importante, pois a perda urinária está associada a sintomas depressivos em idosos e é tratável.

Avaliação da capacidade física

Acompanhar a evolução física dos pacientes idosos mostra-se importante para identificar precocemente fatores de risco para sua má evolução, como risco de queda, sarcopenia etc. Como ferramentas em destaque, têm-se força de preensão palmar, velocidade de marcha e *timed up and go test* (TUGT).

Prensão palmar

O idoso permanece sentado com cotovelo a 90°, ombro e antebraço em posição neutra, aperta o dinamômetro com a maior força que conseguir três vezes, com 1 min de descanso entre cada tentativa. Deve-se selecionar a maior medida. Os pontos de corte são avaliados por sexo, idade e IMC; porém, de modo geral, consideram-se forças de preensão palmar inferiores, respectivamente, a 30 e 20 kg insuficientes para homens e mulheres. Auxilia na avaliação da força muscular e constitui critério diagnóstico de sarcopenia.

Velocidade de marcha

O paciente anda em sua velocidade normal por 4 m, demarcados previamente. Deve-se realizar o teste três vezes, sendo o ponto de corte de 0,8 m/s. Tal teste está associado a sobrevida em idosos.

Timed up and go test

O paciente sentado é orientado a levantar-se, andar o mais rápido que puder por 3 m e retornar à posição inicial: 10 s é o tempo estimado para adultos saudáveis; 11 a 20 s para idosos frágeis, com independência parcial e baixo risco de queda; e > 20 s mostra déficit importante de mobilidade com alto risco de queda. Esse teste avalia equilíbrio, risco de queda e capacidade funcional.

DOMÍNIO COGNITIVO

Há uma elevada prevalência de demência nos pacientes idosos, sendo a principal delas a doença de Alzheimer, seguida por demência vascular e outras enfermidades. É importante a identificação precoce do quadro demencial, visando à reabilitação para melhorar a qualidade de vida e o controle de sintomas, tendo em vista que não há terapia modificadora da doença. Pode-se aplicar como rastreio Miniexame do Estado Mental (MEEM), fluência verbal, teste do relógio e Avaliação Cognitiva Montreal (MOCA; para pacientes com alta escolaridade).

A intenção dos testes de rastreio consiste em avaliar pontos específicos dos domínios cognitivos descritos na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), como atenção complexa, memória e aprendizado, desempenho perceptomotor (previamente denominado visuoespacial), linguagem, função executiva e cognição social (não abordada nos testes de rastreio).

Teste da fluência verbal

O paciente fala o máximo de animais que conseguir em 1 min. O examinador anota os animais para contabilizá-los no fim, considerando apenas um animal se o paciente disser "gato" e "gata", mas valendo como dois se disser "vaca" e "boi". Caso mencione uma classe, mas depois a especifique, deve excluir a classe da contagem (p. ex., passarinho, beija-flor, arara, excluir passarinho). Se o paciente tiver menos de 8 anos de escolaridade, espera-se que fale mais que 9 palavras; se mais que 8 anos de escolaridade, espera-se que fale mais que 13 palavras.

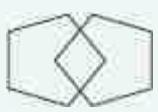
Miniexame do estado mental

Teste de rastreio para demência mais amplamente utilizado, avalia a cognição globalmente, abordando atenção, memória, linguagem, praxia de construção e função executiva, demorando em média 7 min para ser concluído.

O teste tem pontuação máxima de 30 pontos, os cortes variam conforme a escolaridade: 20 pontos para analfabeto, 25 para 1 a 4 anos de escolaridade, 26 pontos para 5 a 8 anos, 28 para 9 a 11 anos e 29 pontos para 12 anos ou mais de escolaridade. O teste pode ser influenciado por déficit de atenção (p. ex., depressão e distúrbios do sono), além de outras condições físicas que limitem sua aplicabilidade (Tabela 47.2).

Tabela 47.2 Miniexame do estado mental (MEEM).

Características	Perguntas	Pontos
Orientação temporal	■ Qual é o dia da semana? ■ Dia do mês? Mês? Ano? ■ Hora aproximada?	5
Orientação	■ Local específico? (p. ex., andar ou setor)	5

espacial	<ul style="list-style-type: none"> ■ Local genérico? (p. ex., clínica ou hospital) ■ Bairro ou rua próxima? ■ Cidade? ■ Estado? 	
Memória imediata	Repetir corretamente três palavras: “Carro – Vaso – Tijolo”	3
Atenção e cálculo	Pedir para o paciente subtrair 7 de 100 (100-93-86-79-72 a 65)	5
Memória de evocação	Repetir as três palavras nomeadas antes	3
Linguagem	<p>Nomear dois objetos: “caneta” e “relógio”</p> <p>Repetir a seguinte frase: “nem aqui, nem ali, nem lá”</p> <p>Comando verbal: “pegue este papel com a mão direita. Dobre-o ao meio. Coloque-o na mesa”</p> <p>O paciente deve ler e obedecer à seguinte frase: “feche os olhos”</p> <p>Escrever uma frase</p> <p>Copiar o desenho</p> 	<p>2</p> <p>1</p> <p>3</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>

Teste do desenho do relógio

Avalia principalmente a função executiva do paciente (Tabela 47.3). Pontuações menores que 7 indicam anormalidade, entre 6 e 8 levam à suspeita de anormalidade e acima de 9 desempenho normal.

Mini-Cog

Ótima ferramenta para rastreio de demência (Tabela 47.4), apresenta valores preditivos positivos e negativos comparáveis aos do MEEM (o MEEM apresenta maior sensibilidade e o Mini-Cog maior especificidade) e consome menos tempo para a realização.

Tabela 47.3 Teste do relógio.

Contorno	Pontos
Desenho do contorno aceitável (fechado)	1
Contorno com tamanho suficiente	1
Números	Pontos
De 1 a 12, se adição ou omissão	1
Todos arábicos	1

Ordem correta	1
Papel não é rodado quando se escreve	1
Posição correta	1
Todos dentro do contorno	1
Centro	Pontos
Desenhado ou inferido	1
Ponteiros	Pontos
Dois ponteiros e/ou marcas	1
Hora indicada de alguma maneira (marca)	1
Minutos indicados de alguma maneira	1
Na proporção correta (minutos maior)	1
Sem marcas supérfluas	1
Ligados (ou até 12 mm de aproximação)	1

Tabela 47.4 Mini-Cog.

Administração	Instruções específicas																								
1. Obter a atenção do doente. Pedir-lhe para memorizar três palavras não relacionadas. Pedir para repetir as palavras para garantir que a aprendizagem estava correta	<p>Permitir três tentativas ao doente e, em seguida, ir para o próximo item. As seguintes listas de palavras foram validadas em um estudo clínico:</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Versão 1:</th> <th>Versão 2:</th> <th>Versão 3:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Banana</td> <td>Filha</td> <td>Vila</td> </tr> <tr> <td>Nascer do sol</td> <td>Paraíso</td> <td>Cozinha</td> </tr> <tr> <td>Cadeira</td> <td>Montanha</td> <td>Bebê</td> </tr> <tr> <th>Versão 4:</th> <th>Versão 5:</th> <th>Versão 6:</th> </tr> <tr> <td>Rio</td> <td>Capitão</td> <td>Líder</td> </tr> <tr> <td>Nação</td> <td>Jardim</td> <td>Estação do ano</td> </tr> <tr> <td>Dedo</td> <td>Fotografia</td> <td>Mesa</td> </tr> </tbody> </table>	Versão 1:	Versão 2:	Versão 3:	Banana	Filha	Vila	Nascer do sol	Paraíso	Cozinha	Cadeira	Montanha	Bebê	Versão 4:	Versão 5:	Versão 6:	Rio	Capitão	Líder	Nação	Jardim	Estação do ano	Dedo	Fotografia	Mesa
Versão 1:	Versão 2:	Versão 3:																							
Banana	Filha	Vila																							
Nascer do sol	Paraíso	Cozinha																							
Cadeira	Montanha	Bebê																							
Versão 4:	Versão 5:	Versão 6:																							
Rio	Capitão	Líder																							
Nação	Jardim	Estação do ano																							
Dedo	Fotografia	Mesa																							
2. Pedir ao doente para desenhar o mostrador de um relógio. Depois dos números	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pode ser usada uma folha de papel em branco ou um círculo pré-impresso no verso ■ A resposta correta consiste em todos os números colocados aproximadamente nas posições corretas e os ponteiros apontando para o 11 e o 2 (ou o 4 e o 8) 																								

marcados, pedir ao doente para desenhar os ponteiros para ler 10 min depois das 11:00 (ou 20 min depois das 8:00)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Esses dois horários específicos são mais sensíveis que outros ■ Durante esta tarefa, não deve estar visível um relógio para o doente ■ Recusa em desenhar um relógio é pontuado como anormal ■ Avançar para o próximo passo se o relógio não estiver completo ao fim de 3 min
3. Pedir ao paciente para recordar-se das três palavras do passo 1	O paciente deve citar as três palavras apontadas no passo 1

DOMÍNIO EMOCIONAL

Muitas vezes, distúrbios afetivos, entre eles a depressão, são negligenciados ou confundidos com início de demência em pacientes idosos. Estão associadas a perda de funcionalidade e de qualidade de vida. A incidência de depressão em idosos está relacionada com elevação do risco de demência. Como modo de rastreio, tem-se a Escala de Depressão Geriátrica (GDS-Yesavage), sendo o ponto de corte 5 (Tabela 47.5).

Tabela 47.5 Escala de Depressão Geriátrica.

Perguntas	Sim	Não
1. Você está basicamente satisfeito com a sua vida?	0	1
2. Você deixou muitos dos seus interesses e atividades?	1	0
3. Você sente que a sua vida está vazia?	1	0
4. Você se aborrece com frequência?	1	0
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	0	1
6. Você tem medo de que algum mal vá lhe acontecer?	1	0
7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?	0	1
8. Você sente que sua situação não tem saída?	1	0
9. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	1	0
10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	1	0
11. Você acha maravilhoso estar vivo?	0	1
12. Você se sente inútil nas atuais circunstâncias?	1	0
13. Você se sente cheio de energia?	0	1
14. Você acha que a sua situação é sem esperança?	1	0
15. Você sente que a maioria das pessoas está melhor do que você?	1	0

DOMÍNIO FUNCIONAL

A funcionalidade do paciente consiste em um ponto importante de seu cuidado global. A avaliação do estado funcional ajuda no diagnóstico precoce de doenças, na determinação do prognóstico do paciente e na resposta ao tratamento. Para discutir sobre funcionalidade, é importante dividi-la em três áreas: atividades básicas de vida (ABVD), atividades instrumentais (AIVD) e atividades avançadas do dia a dia (socialização).

Para as ABVD e AIVD, as tabelas que auxiliam na avaliação são, respectivamente, escala de Katz (Tabela 47.6) e de Lawton (Tabela 47.7). Contudo, para as atividades avançadas comumente utilizam-se perguntas abertas sobre a rotina do paciente para avaliação.

DOMÍNIO SOCIAL

Saber a composição familiar, os recursos financeiros, os vínculos sociais e a força dessas relações com o paciente é importante para avaliar o suporte social caso este precise de auxílio. Se durante a avaliação de funcionalidade for observado algum grau de dependência, deve-se discutir com o paciente estratégias de como ele buscará auxílio. A pergunta que se deve fazer é: se precisar de ajuda, com quem pode contar?

Se, ao avaliar, notar suspeita de violência contra o idoso, deve-se notificar o caso, para maior investigação pelo serviço social.

DIRETIVAS ANTECIPADAS

Trata-se de uma maneira de respeitar as decisões do paciente quando este chegar à sua fase final de vida. É uma abordagem realizada previamente, com o paciente ainda com discernimento para determinar quais tratamentos gostaria de receber diante de uma doença progressiva e irreversível, independentemente de sua etiologia.

Consiste em três partes: o testamento em vida, a nomeação de um representante para tomar providências quanto ao paciente e a diretiva do centro médico avançado (a união das demais partes). Nas diretivas, abordam-se questões como realização de hemodiálise, intubação, reanimação, passagem de acesso venoso central, uso de nutrição enteral etc. Dessa forma, visa-se a resguardar a dignidade de vida do paciente, com o intuito de respeitar a sua vontade até seu último instante.

Tabela 47.6 Escala de Katz, avaliação das atividades básicas de vida diária.

Tomar banho (leito, banheira ou chuveiro)	
Não recebe ajuda (entra e sai da banheira sozinho se este for o modo habitual de tomar banho)	I
Recebe ajuda para lavar apenas uma parte do corpo (p. ex., costas ou uma perna)	I
Recebe ajuda para lavar mais de uma parte do corpo ou não toma banho sozinho	D
Vestir-se (pega roupa, inclusive peças íntimas nos armários e gavetas e manuseia o fecho, inclusive de órteses e próteses)	
Pega as roupas, veste-se completamente sem ajuda	I
Pega as roupas e veste-se sem ajuda, exceto para amarrar os sapatos	I
Recebe ajuda para pegar as roupas, ou vestir-se, ou permanece parcial ou completamente sem roupa	D
Uso do vaso sanitário (ida ao banheiro ou local equivalente para evacuar ou urinar; higiene íntima e arrumar as roupas)	
Vai ao banheiro ou local equivalente, limpa-se e ajeita as roupas sem ajuda (pode usar objetos para apoio como bengala, andador ou cadeira de rodas e pode usar comadre ou urinol à noite, esvaziando-o de manhã)	I

Recebe ajuda para ir ao banheiro ou local equivalente, ou para se limpar, ou para ajeitar as roupas após a evacuação ou a micção, ou para usar comadre ou urinol à noite	D
Não vai ao banheiro ou equivalente para eliminação fisiológica	D
Transferências	
Deita-se e sai da cama, senta-se ou levanta-se da cadeira sem ajuda (pode estar usando objeto para apoio, como bengala ou andador)	I
Deita-se e sai da cama e/ou senta-se e levanta-se da cadeira com ajuda	D
Não sai da cama	D
Continência	
Controla inteiramente a micção e a evacuação	I
Tem "acidentes" ocasionais	D
Necessita de ajuda para manter o controle da micção e evacuação; usa cateter ou é incontinente	D
Alimentação	
Alimenta-se sem ajuda	I
Alimenta-se sozinho, mas recebe ajuda para cortar carne ou passar manteiga no pão	I
Recebe ajuda para alimentar-se, ou é alimentado parcialmente, ou completamente, pelo uso de cateteres ou fluidos intravenosos	D

I: independente; D: dependente.

Tabela 47.7 Escala de Lawton (avaliação de atividades instrumentais de vida).

Atividades	Ajuda	Pontos
Consegue usar o telefone?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
Consegue ir a locais distantes, usando algum transporte sem necessidade de planejamentos especiais?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
Consegue fazer compras?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3

Consegue preparar suas próprias refeições?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
Consegue fazer os trabalhos manuais domésticos, como pequenos reparos?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
Consegue lavar e passar roupa?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
Consegue tomar seus remédios na dose e na hora certas?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3
Consegue cuidar de suas finanças?	Sem ajuda Com ajuda parcial Não consegue	1 2 3

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AGA consiste na avaliação de vários domínios do paciente, necessitando, por vezes, de uma abordagem multidisciplinar/multiprofissional. Sua realização e o acompanhamento longitudinal possibilitam a detecção de necessidades precoces e a obtenção de soluções, melhorando a sobrevida do paciente idoso.

Além dos tópicos abordados, é preciso avaliar a necessidade de rastreio de neoplasias, promover hábitos de vida saudáveis, atentar-se para a vacinação, as condições econômicas e outros, a fim de avaliar o paciente de modo global e fornecer o melhor cuidado.

BIBLIOGRAFIA

- Cruz-Jentof AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age and Ageing. 2010;39:412-23.
- Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. Nutr Rev. 1996;54:S59-S65.
- Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano Ma et al. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. 7. ed. McGraw-Hill; 2017.
- Ramos LR, Cendoroglo MS. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM – Geriatria e Gerontologia. 2. ed. Barueri: Manole; 2011.
- Rodrigues MM, Bertolucci PHF. Neurologia para o clínico geral. Barueri: Manole; 2014.

Mariana Cincerre Paulino •
André Castanho de Almeida Pernambuco

INTRODUÇÃO

A palavra “paliativo” se origina do vocábulo latino *pallium*, que significa manta, coberta. Em 2002, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu paliativo como:

[...] uma abordagem que visa a melhorar a qualidade de vida de pacientes e familiares no contexto de uma doença grave e ameaçadora da vida, por meio da prevenção, do alívio do sofrimento, da identificação precoce e do tratamento impecável da dor e de outros sintomas e problemas físicos, psíquicos, sociais e espirituais.

Tem como princípios de atuação:

- Aliviar a dor e outros sintomas responsáveis por sofrimento
- Afirmar a vida e reconhecer a morte como um processo natural
- Não antecipar nem prolongar ou adiar a morte
- Integrar aspectos psicológicos e espirituais ao cuidado
- Oferecer um conjunto de cuidados e suporte para ajudar o paciente a viver da maneira mais ativa possível até a morte
- Oferecer suporte para a família compreender e se organizar durante o processo da doença e do luto
- Acessar, por meio de uma equipe multiprofissional, as necessidades do paciente e da família, incluindo assistência ao luto, se necessário
- Melhorar a qualidade de vida, influenciando positivamente a evolução da doença
- Instituir cuidados paliativos (CP) precocemente no curso de evolução da doença em conjunto com tratamentos modificadores da doença responsáveis por prolongar a vida
- Incluir investigações diagnósticas necessárias para melhor compreensão e manejo das possíveis complicações clínicas capazes de causar sofrimento.

O conceito de CP e controle de sintomas teve início em 1980, no Brasil, mas se expandiu em 2000. Atualmente, há em torno de 40 iniciativas no país desse tipo de cuidado, mas esse número ainda precisa crescer mais.

INDICAÇÕES DE CUIDADOS PALIATIVOS

Para indicar essa abordagem, são necessários conhecimento técnico adequado e percepção do ser humano como agente da própria história e determinante de seu próprio curso de adoecer e morrer. O profissional deve se questionar: quem é o paciente? Qual é a funcionalidade atual e prévia do paciente? Qual é o diagnóstico? Qual é a fase da doença?

Para avaliação da funcionalidade, deve-se questionar o paciente e a família sobre a condição atual e a de 3 a 4 semanas atrás, para diferenciar entre progressão da doença e evento agudo, condição que pode ser revertida. As escalas mais utilizadas são *Palliative Performance Scale* (PPS), *Karnofsky Palliative Scale* (KPS) e escalas de Katz, Lawton e Barthel.

Pode-se dividir o diagnóstico em três grandes grupos de doenças: oncológicas, crônicas e neurodegenerativas. O paciente oncológico se mantém estável por um período até que ocorra uma redução abrupta da funcionalidade em razão da progressão da doença, levando-o à morte (Figura 48.1). Nos pacientes com doenças crônicas, eles apresentam vários períodos de crise aguda e recuperação (com retorno de funcionalidade menor que a anterior da agudização) entre o diagnóstico e a morte (Figura 48.2). E as doenças neurodegenerativas caracterizam-se por perda contínua da funcionalidade de maneira lenta e gradual do diagnóstico até o óbito (Figura 48.3).

As fases da doença, observadas no gráfico da Figura 48.4, consistem em:

- Fase A: corresponde ao início do processo evolutivo, sendo a terapia modificadora da doença (TMD) a maior necessidade, com medidas invasivas e sustentadoras artificiais de vida, se evento agudo
- Fase B: há diminuição de propostas terapêuticas voltadas para a TMD e necessidade da terapêutica de CP crescente e gradual. Trata-se do momento ideal para atenção psicosocial e criação de vínculo com a família e o paciente. Se evento agudo reversível, considerar medidas invasivas

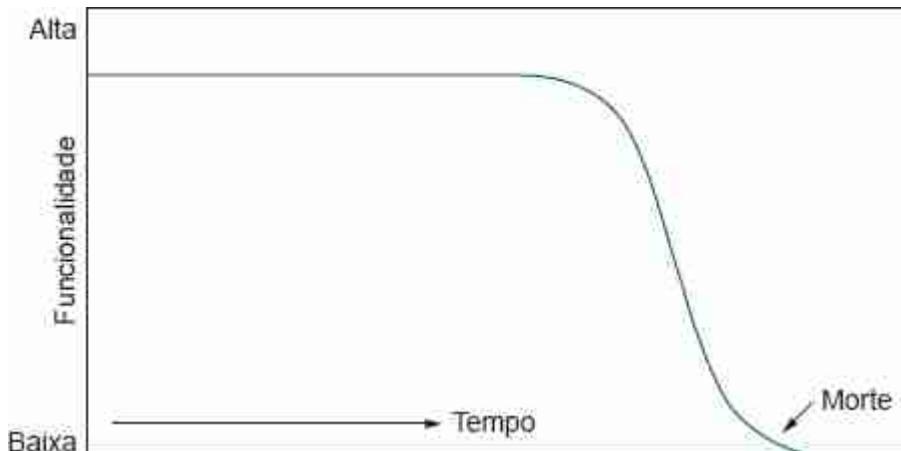


Figura 48.1 Curva de funcionalidade em função do tempo em pacientes com doenças oncológicas.

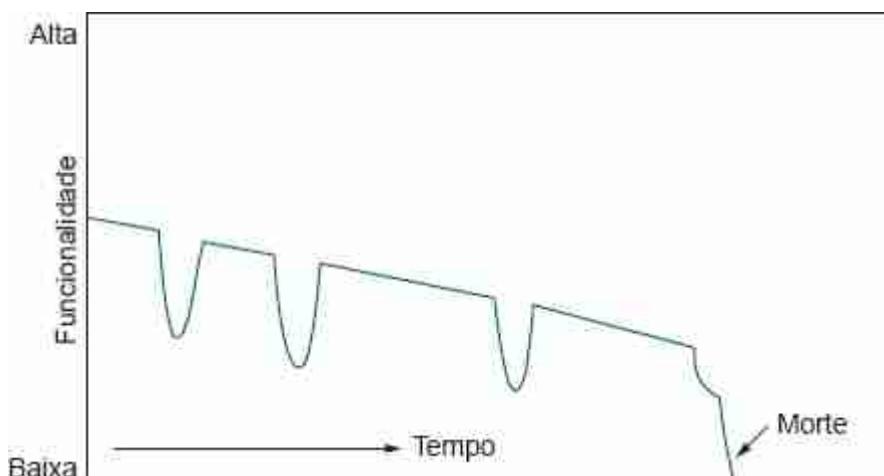


Figura 48.2 Curva de funcionalidade em função do tempo em pacientes com doenças crônicas.

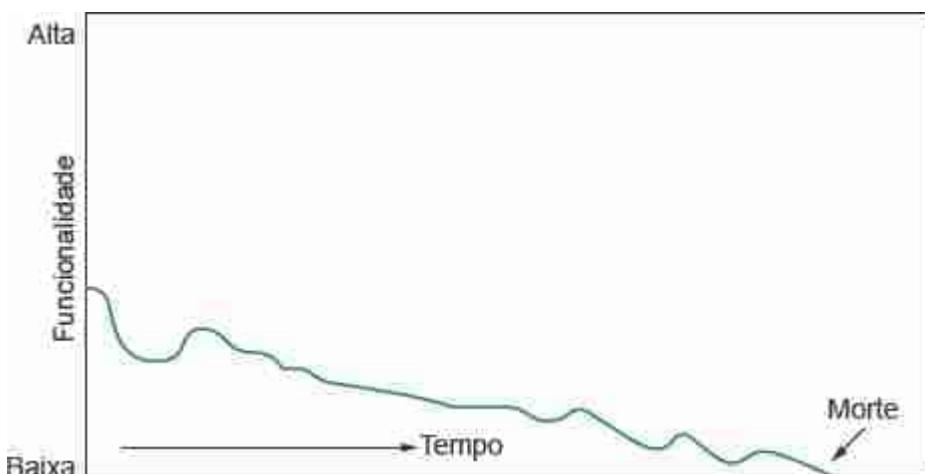


Figura 48.3 Curva de funcionalidade em função do tempo em pacientes com doenças neurodegenerativas.

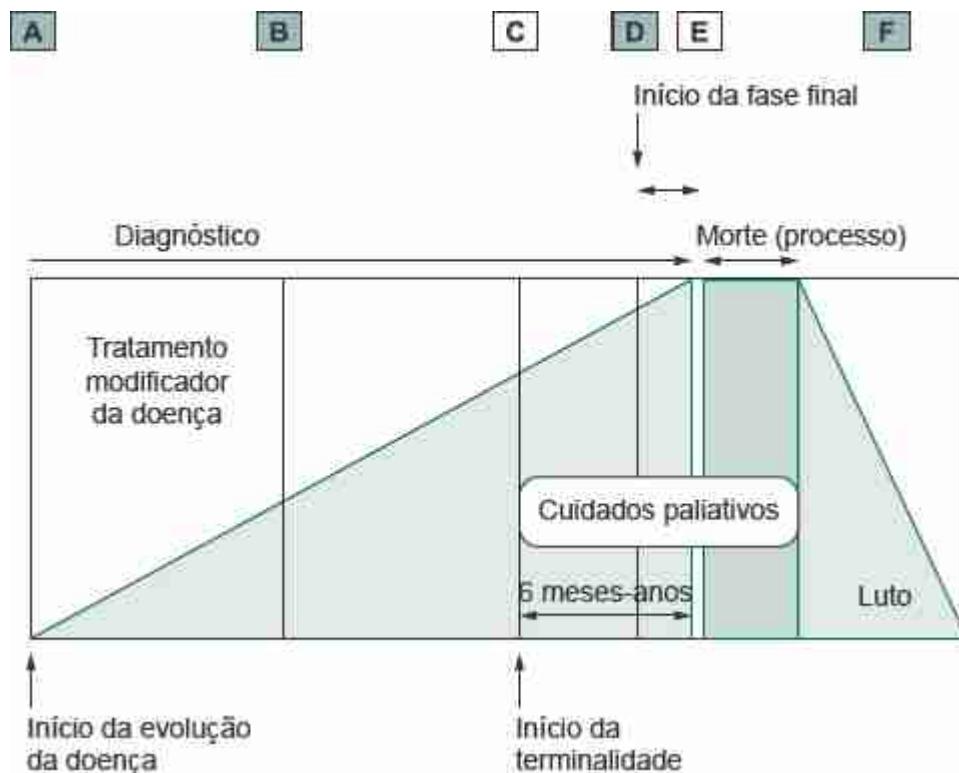


Figura 48.4 Fases da doença.

- Fase C: o paciente já apresenta doença avançada com critérios de terminalidade, sendo a única TMD o transplante de órgãos. Os CP são fundamentais, mas a TMD em intercorrências agudas, como processos infeciosos, não está contraindicada. Terapêutica invasiva e medidas artificiais de sustentação de vida não são proporcionais
- Fase D: caracteriza-se por fase final de vida com prognóstico de dias a semanas, muito provavelmente a última internação do paciente, não sendo apropriadas medidas invasivas. Pode ser manejada em domicílio quando do desejo do paciente e da família e sintomas controlados; se não for possível, o melhor local de internação seria o *hospice*
- Fase E: caracteriza-se pelas últimas horas de vida do paciente, conhecida como processo ativo de morte. A terapêutica deve ser voltada estritamente para controles de sintomas e desconfortos nas esferas física, psíquica e espiritual
- Fase F: o paciente já faleceu e é iniciado o processo de luto da família, com duração variável. A ação da equipe de CP depende da demanda apresentada, tornando-se comum que os profissionais da psicologia, capelania e assistência social sejam requisitados, embora o médico também permaneça próximo.

LEGISLAÇÃO E BIOÉTICA

O conceito de CP ainda causa uma grande rejeição nos profissionais da saúde por acreditarem, equivocadamente, que essa assistência abreviaria o fim da vida, o que caracterizaria eutanásia (crime no Brasil), e que o papel do profissional é combater (e vencer) a morte a qualquer custo, mesmo quando se compreende que é tecnicamente impossível.

O ordenamento jurídico do mundo e do Brasil reconhece a terminalidade da vida e o processo de morrer como instâncias técnicas da prática médica, cuja abordagem é da alçada do profissional da saúde. As eventuais denúncias e demandas relativas a qualquer aspecto da prática médica deverão ser avaliadas pela documentação contida na história clínica, no exame e no prontuário médico, documento considerado de fé pública (registros representam a representação da verdade).

A fase final de vida e o processo ativo de morte constituem um processo irreversível que pode durar dias a semanas. Entende-se que procedimentos que visem a evitar sua ocorrência serão fúteis, danosos e poderão prolongar o tempo de morte e promover um grande sofrimento. O CP reconhece a morte como um processo e colabora para a sua condução natural, proporcionando conforto, interação familiar e evitando o sofrimento.

Procedimentos para impedir a morte em curso (irreversível) não estão de acordo com o que a lei permite e poderão ser caracterizados como constrangimento ilegal. Conclui-se que a distanásia, ou prolongamento inadequado do processo de morrer, pode ser tipificada como crime.

A Câmara Técnica de Terminalidade da Vida e Cuidados Paliativos (Conselho Federal de Medicina) em 2006 redigiu a Resolução n. 1.805, que permitia ao médico a suspensão de procedimentos sustentadores de vida em pacientes com doença grave e incurável (resolução da ortotanásia), a qual, em 1º de dezembro de 2010, foi julgada como legal.

O respeito à autonomia é previsto pela Lei estadual n. 10.241 de 1999 (Lei Covas), tornando apropriado o processo de decisão compartilhada sobre os tratamentos que considera adequado receber em fim de vida. O desejo do paciente e da família deve ser sempre levado em conta na tomada de decisão, de maneira compartilhada. Porém, a decisão técnica de procedimentos representa uma indicação do profissional da saúde.

Para esse fim, há as Diretivas Antecipadas de Vontade, com a Resolução n. 1.995 do Conselho Federal de Medicina (CFM) em 2012, nas quais são estabelecidos os desejos do paciente quanto ao seu cuidado durante a fase final de vida.

CONTROLE DE SINTOMAS

Visto que os CP priorizam o conforto e o alívio ao sofrimento do paciente, a seguir serão discutidos alguns sintomas mais prevalentes.

Dor

Experiência sensitiva e emocional desagradável, associada à lesão real, trata-se do sintoma mais frequentemente encontrado e com maior procura de atendimento médico. Em CP, existe o conceito de dor total, que abrange sofrimento nas esferas física, psíquica, social e espiritual.

A caracterização (localização, instalação, tipo, irradiação, sintomas associados, temporalidade, fatores de melhora ou piora, intensidade) da dor é importante para poder diferenciá-la em somática, visceral ou neuropática, cada uma com um tratamento diferente (Tabela 48.1).

A dor pode ser avaliada de forma objetiva (pela escala visual analógica; Figura 48.5) ou subjetiva (pela escala de faces; Figura 48.6). Sua finalidade consiste em classificar a dor em leve, moderada ou grave para instituir o tratamento mais adequado, com base na escala analgésica da OMS. Os princípios gerais do tratamento se dão por:

- Boca: preferência por via oral (VO) em razão da estabilidade sérica, da duração e da tolerância
- Relógio: administrada em intervalos fixos de acordo com cada fármaco para alívio da dor mais efetivo
- Escada: de acordo com a classificação da intensidade da dor
- Indivíduo: escolha do analgésico e das doses com base em cada paciente
- Uso de adjuvantes: para diminuir efeitos colaterais (principalmente dos opiáceos) e ajudar em outros sintomas que causam também dor
- Atenção aos detalhes: orientar adequadamente paciente e cuidador.

Tabela 48.1 Tipos de dores mais comuns.

Aspectos	Somática	Visceral	Neuropática
Localização	Bem localizada, pode ser reproduzível ao toque	Diffícil de localizar, espalhada, difusa (geralmente abdominal)	Geralmente bem localizada, respeita inervação
Tipo	Facada, pontada, latejante	Cólica, peso, mal-estar	Choque, queimação, frio, agulhadas repetitivas
Sintomas associados	Sem sintomas específicos	Náuseas, vômitos	Sudorese, parestesia
Fatores de melhora	Responde bem a analgésicos comuns	Responde a antiespasmódicos	Não responde bem a analgésicos comuns



Figura 48.5 Escala visual analógica.



Figura 48.6 Escala de faces. As faces mostram o quanto algo pode provocar dor. A face mais à esquerda não expressa dor alguma; as seguintes mostram cada vez mais dor até chegar à face mais à direita, que expressa muita dor. O paciente é orientado a apontar para a face que expressa a intensidade de sua dor.

É importante sempre associar os analgésicos comuns para efeito sinérgico no controle da dor: dipirona VO/intravenosa (IV) 500 mg, 2 g a cada 6 h, e paracetamol VO 500 a 750 mg a cada 6 h.

Os opioides fracos têm excreção renal e são profármacos, tornando-se necessário um cuidado em pacientes renais crônicos e hepatopatas: codeína VO 30 a 60 mg a cada 4 a 8 h (dose máxima 360 mg/dia) e tramadol VO/IV 50 a 100 mg a cada 6 a 8 h (dose máxima 400 mg/dia). O tramadol VO apresenta menor risco de náuseas e maior potência (2 vezes mais que a IV).

A morfina tem apresentações orais de 10 e 30 mg, utilizadas a cada 4 h sem dose-teto. Deve-se tomar cuidado com intoxicação, especialmente em pacientes renais crônicos e idosos.

A metadona apresenta uma grande meia-vida (30 min a 7 dias) e é importante em casos de dor neuropática e insucesso com outros opioides (tolerância, efeitos colaterais). Pode ser iniciada VO/IV 5 a 10 mg a cada 8 h, em dose única após sua estabilização. Pode prolongar o intervalo QT e é segura no caso de disfunção renal.

O fentanila é 100 vezes mais potente que a morfina e pode ser utilizado de maneira transdérmica em pacientes já com controle da dor. Patch com 12,5 a 100 µg/h com troca a cada 48 a 72 h. Seguro também em paciente com disfunção renal.

Os adjuvantes mais versáteis são os antidepressivos tricíclicos, inibidores da receptação da serotonina e norepinefrina e corticosteroides. Para dor neuropática, os mais importantes são a gabapentina e a pregabalina. E as dores ósseas se beneficiam com radioterapia e bifosfonados.

Náuseas e vômito

Náuseas referem-se à sensação desagradável de necessidade de vomitar acompanhada de sintomas autonômicos, e vômito é a expulsão rápida e forçada do conteúdo gástrico pela boca causada por uma contração forte e sustentada da musculatura abdominal e torácica. Ambos são também sintomas muito prevalentes (aproximadamente 40%), sobretudo em tumores abdominais.

A fisiopatologia de náuseas/vômito é complexa, sendo várias as vias neurais que culminam nesses sintomas. Dessa forma, a terapêutica adequada baseia-se nesses estímulos (Figura 48.7).

De modo geral, os antagonistas dopaminérgicos têm grande eficácia na maioria dos estímulos, funcionando bem como primeira linha empírica. Os antagonistas histamínicos são mais indicados para origem vestibular/labiríntica. Os antagonistas serotoninérgicos têm boa ação para náuseas decorrentes de rádio/quimioterapia e casos pós-cirúrgicos. Corticosteroides apresentam ação adjuvante, e o álcool isopropílico tem efeito moderado contra náuseas, diminuindo a necessidade de antieméticos e funcionando como ponte até o efeito das medicações (Tabela 48.2).

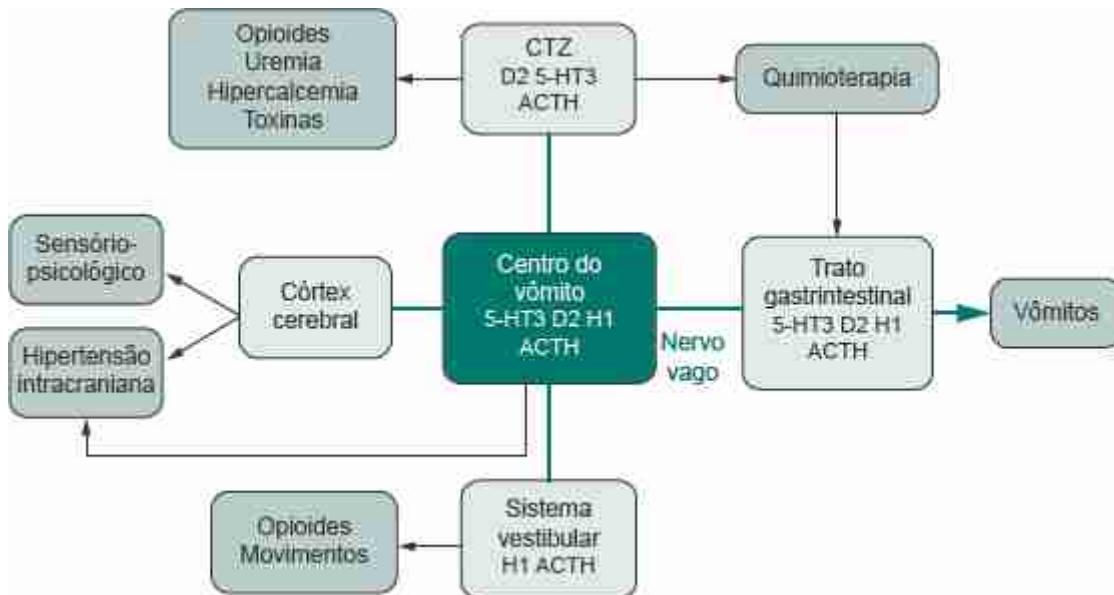


Figura 48.7 Fisiopatologia de náuseas/vômito.

Dispneia

Outro sintoma subjetivo de desconforto respiratório muito prevalente e temido pelos pacientes. Em casos mais graves, manifesta-se com avidez por ar, sensação de sufocamento ou receio de não conseguir mais respirar. Pode ser causada por:

- Obstrução das vias respiratórias (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma)
- Restrição (derrame pleural, obesidade, ascite)
- Fraqueza da musculatura respiratória (esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla)
- Distúrbio ventilação/perfusão [anemia, tromboembolismo pulmonar (TEP), insuficiência cardíaca].

O tratamento deve se fundamentar na causa de base:

- Congestão: furosemida, dobutamina, ventilação não invasiva
- Derrame pleural: punção, drenagem, pleurodese
- Obstrução VA: radioterapia, laser, stent
- Linfangite carcinomatosa: dexametasona
- Infecção respiratória: antibiótico
- Anemia: transfusão
- TEP: anticoagulação.

Tabela 48.2 Terapêutica antiemética guiada pela etiologia.

Etiologia	Antiemético recomendado
Sem etiologia definida	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1ª linha: metoclopramida 10 a 20 mg a cada 4 h IV/VO/SC (evitar na obstrução intestinal maligna) ■ 2ª linha: adicionar ondansetrona 4 a 8 mg a cada 8 h IV/VO/SC ou trocar antagonista dopaminérgico (haloperidol 0,5 a 2 mg a cada 8 h IV/VO/SC ou olanzapina 2,5 a 5 mg a cada 12 h VO)
Quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1ª linha: antagonista 5-HT3 (ondansetrona 4 a 8 mg a cada 8 h IV/VO/SC)

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2^a linha: antagonista da NK-1 (aprepitanto 80 a 125 mg VO 1 vez) ■ 3^a linha: dexametasona 2 a 20 mg (VO/IV/SC)
Radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1^a linha: antagonista 5-HT3 ■ 2^a linha: dexametasona 2 a 20 mg VO/IV/SC
Gastroparesia	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1^a linha: metoclopramida ■ 2^a linha: eritromicina
Obstrução intestinal maligna	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1^a linha: octreotida 0,1 a 0,4 mg a cada 12 h IV/SC +/- haloperidol 0,5 a 2 mg a cada 8 h IV/VO/SC ■ 2^a linha: escopolamina 10 mg a cada 8 h IV/VO ou glicopirrolato 0,1 mg a cada 8 h IV/SC +/- dexametasona
Massas intracranianas e meningite	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1^a linha: dexametasona 10 mg (ataque) + 8 mg a cada 12 h VO/IV/SC ■ 2^a linha: metoclopramida ou haloperidol
Opioides	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1^a linha: trocar via de administração, reduzir dose, trocar por outro opioide +/- haloperidol ou metoclopramida ■ 2^a linha: olanzapina 2,5 a 5 mg VO a cada 12 h
Uremia	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1^a linha: haloperidol (ajustar para 50% da dose padrão)

IV: intravenoso; VO: via oral; SC: subcutâneo; NK-1: neurocinina-1.

O tratamento sintomático não farmacológico mais efetivo consiste no uso de ventilador. Também se podem abrir janelas, promover modificação postural, aplicar técnicas de respiração e estratégias de distração. Oxigenoterapia somente é indicada para melhorar o sintoma em casos de hipoxemia.

A medicação para tratamento sintomático com maior evidência e mais utilizada é a morfina, cuja dose máxima para esse sintoma é 12 mg/dia. Se componente emocional ou afetivo, pode associar benzodiazepíncio. Em casos de *delirium*, utiliza-se neuroléptico. Caso seja refratária, a indicação é sedação paliativa.

Obstipação

Caracteriza-se por episódios de evacuações difíceis ou dolorosas, associadas à diminuição da sua frequência e/ou fezes endurecidas. Apresenta etiologia multifatorial:

- Relacionada com o tumor: obstrução intestinal, dano à medula espinal, hipercalcemias
- Efeitos secundários da doença: diminuição do apetite, desidratação, dieta pobre em fibras, fraqueza, inatividade, alterações dos hábitos de toalete
- Fármacos: opioides, ferro, vincristina, diuréticos, anticonvulsivantes
- Doenças concomitantes: hemorroïda, fissura anal, doença diverticular, diabetes melito, hipotireoidismo, colite, hipopotassemia.

Pode ter como complicações dor em cólica ou contínua, obstrução intestinal, retenção urinária, diarreia por transbordamento, incontinência fecal e confusão mental.

Os opioides interferem diretamente na motilidade do trato gastrintestinal pela redução das atividades neural e propulsora, determinando retardo do trânsito do conteúdo intestinal e aumento da capacidade absorvtiva de fluidos. Desse modo, é importante introduzir o laxante estimulante (primeira linha) assim que iniciado o opioide.

Laxantes osmóticos (como lactulose) atuam promovendo um meio hiperosmótico que atrai água, aumentando o volume das fezes e diminuindo sua consistência. Seu uso em CP não é adequado por

necessitar de adequada ingestão de água e ocorrência de distensão abdominal, flatulência e cólicas.

Laxantes lubrificantes favorecem o deslizamento da matéria fecal ao lubrificá-lo, porém são contraindicados em pacientes com disfagia pelo risco de aspiração com subsequente pneumonia lipídica.

Laxante estimulante age diretamente no plexo mioentérico, induzindo peristaltismo e redução da absorção de água e eletrólitos no cólon.

Os laxantes retais são indicados na impactação fecal, no tratamento adicional ao tratamento oral, como alternativa para aqueles que não respondem a terapêutica oral e para esvaziamento retal em pacientes com compressão medular. Se fezes amolecidas, supositório de bisacodil (10 a 20 mg) e, após 2 h, enema salino. Se fezes endurecidas, enema oleoso de retenção noturno, seguido por supositório de bisacodil e enema salino na manhã seguinte.

BIBLIOGRAFIA

- Academia Nacional de Cuidados Paliativos. Manual de cuidados paliativos. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2009.
Carvalho RT, Souza MRB, Frank EM, Polastrini RTV, Crispim D, Jales SMCP et al. Manual de cuidados paliativos: abordagem multidisciplinar. Barueri: Manole; 2018.
Davies E, Higginson J. The solid facts - palliative care. World Health Organization Europe; 2004.
Kelley AS, Morrison RS. Palliative care for seriously ill. N Engl J Med. 2015;373(8):747-55.
Liu DJJ, Barros RLS, Vendrame LS. Manual de pronto-socorro: 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.

*Luca de Manzano Zarattini Gomez ·
Lucas Guimarães M. Santos*

INTRODUÇÃO

O envelhecimento está associado a diversas alterações nos mecanismos homeostáticos e metabólicos e ao acúmulo de morbidades e sintomas. Por isso, há uma tendência a esquemas terapêuticos utilizando múltiplas medicações para tratamento, com prevalência de polifarmácia na população idosa variando entre 25 e 36% em estudos de base populacional.¹ Esse cenário potencializa o risco de iatrogenia e reações adversas relacionadas com fármacos, uma importante causa de morbimortalidade entre idosos. Nesse contexto, o conhecimento de estratégias para evitar a utilização de medicamentos inapropriados e de otimização da prescrição tem, portanto, impacto positivo na qualidade do cuidado geriátrico.

FARMACOLOGIA GERIÁTRICA

O metabolismo e a eliminação de medicações sofrem diversas modificações relacionadas com a senescência, afetando a terapia farmacológica na população geriátrica. Antes de realizar a prescrição de determinado medicamento a um idoso, é importante considerar a sua reserva orgânica funcional, as alterações no metabolismo de fármacos e nos seus mecanismos homeostáticos.

De modo geral, com a idade, há decréscimo da água corporal total, por diminuição da massa muscular e aumento da massa gorda, afetando a distribuição de medicações hidrofílicas e lipofílicas e resultando em um pico de medicações mais rápido após *bolus* ou infusão rápida. Pode haver também um volume de distribuição maior, que afeta a duração do efeito de medicações. Além disso, as concentrações de albumina diminuem, podendo haver incremento da fração livre de fármacos que se ligam a essa proteína.²

No trato gastrintestinal, a diminuição da secreção ácida, a redução do esvaziamento gástrico, a diminuição do fluxo sanguíneo esplâncnico e a redução da superfície mucosa diminuem a absorção global de fármacos. Por sua vez, medicações com metabolismo de primeira passagem apresentam maior biodisponibilidade, seja por redução do fluxo sanguíneo hepático, seja por diminuição da absorção na mucosa.²

As alterações renais também têm importante impacto na farmacologia geriátrica. A idade avançada está relacionada com a redução do número de néfrons funcionantes, da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, alterando os processos de metabolismo e eliminação de medicamentos.

POLIFARMÁCIA

Com o processo de envelhecimento, há uma tendência em acumular morbidades e sintomas, que, muitas vezes, necessitam de tratamento medicamentoso a longo prazo, com risco aumentado de polifarmácia, que apresenta definições distintas na literatura. Em geral, é conceituada numericamente como uso de múltiplos medicamentos, entre 5 e 10 fármacos, incluindo aqueles de prescrição, fitoterápicos e fármacos de balcão.³ Outras possíveis definições consideram o uso inapropriado de medicamentos.

O uso de múltiplos medicamentos traz diversos riscos ao indivíduo idoso, entre os quais se destacam:

- **Interações medicação-medicação:** determinado fármaco pode ter o efeito alterado pelo uso concomitante de outra medicação (p. ex., risco de sangramento com varfarina amplificado pelo uso de omeprazol)
- **Interações medicação-doença:** medicamentos usados para tratar determinada doença ou sintoma podem ter efeito negativo em outra doença ou sintomas (p. ex., anti-inflamatórios usados comumente como analgésico podem aumentar a pressão arterial e a lesão renal)
- **Cascatas de prescrição:** sintomas induzidos por medicações podem ser erroneamente interpretados como nova doença, potencialmente tratados com outros medicamentos (p. ex., início de terapia antiparkinsoniana para sintomas causados pelo uso de antipsicóticos)
- **Erros de armazenamento ou uso de fármacos:** o uso de múltiplas medicações está associado a maior complexidade dos esquemas posológicos, com maior suscetibilidade à má adesão, à má compreensão do esquema terapêutico e ao uso de doses inapropriadas.

ABORDAGEM PRÁTICA PARA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA IDOSOS

Deve-se adotar uma conduta ativa em todo atendimento do indivíduo idoso, reavaliando sistematicamente a prescrição de medicamentos. É importante considerar o *status* funcional do paciente, as metas de tratamento e o perfil de risco-benefício de cada um dos fármacos utilizados. Com o objetivo de otimizar o esquema terapêutico, devem-se:

- Revisar a terapia medicamentosa atual
- Descontinuar terapias potencialmente desnecessárias
- Considerar abordagens não farmacológicas
- Reduzir a dose.

Revisar a terapia medicamentosa atual

O regime medicamentoso deve ser periodicamente reavaliado, possibilitando a identificação de medicações que possam ser descontinuadas, substituídas por agentes mais seguros ou tenham suas doses ajustadas. Pode ser necessário também adicionar um novo agente farmacológico ao esquema (se indicado).

Para viabilizar uma revisão medicamentosa mais acurada, o médico assistente pode solicitar que o paciente traga para a consulta todos os medicamentos que esteja usando, incluindo fitoterápicos, vitaminas e suplementos, passíveis de ser erroneamente desconsiderados na listagem.

Outra estratégia importante refere-se à reconciliação medicamentosa, que consiste na identificação de todas as medicações em uso pelo paciente, incluindo nome, dosagem e via de administração, comparando as informações dos registros médicos com listas externas feitas pelo paciente, por outros profissionais e serviços de saúde. Os cinco passos para a reconciliação medicamentosa consistem em:

1. Elaborar a lista das medicações de uso atual.
2. Elaborar a lista das medicações a serem prescritas.
3. Comparar as medicações nas duas listas.
4. Tomar a decisão clínica com base na comparação.
5. Comunicar e orientar a nova lista ao paciente e a seus cuidadores.

O objetivo é evitar o uso inadequado de medicamentos, incluindo omissões, dosagem inapropriada, uso de terapias já descontinuadas, duplicidade de prescrição e possíveis interações medicamentosas. Idealmente, deve envolver toda a equipe multiprofissional (médicos, enfermeiros, farmacêuticos), os pacientes e seus cuidadores.

Sempre que possível, deve-se simplificar o esquema terapêutico, utilizando o mínimo de agentes necessários para o controle de sintomas e morbidades, possibilitando uma melhor aderência e reduzindo efeitos adversos relacionados com o uso de múltiplas medicações.

Descontinuar terapias potencialmente desnecessárias

O esquema medicamentoso do indivíduo idoso pode trazer medicações que o expõem a riscos de efeitos adversos com pouco ou nenhum benefício terapêutico. Para evitar essa situação, uma estratégia útil refere-se à associação da lista de medicamentos do paciente às condições clínicas para as quais foi indicada. Posteriormente, deve-se avaliar a continuidade de cada uma das medicações, considerando tanto as orientações de diretrizes de tratamento quanto as metas terapêuticas individualizadas.

Considerar abordagens não farmacológicas

A prescrição de novos medicamentos deve limitar-se àquelas situações em que a relação risco-benefício é favorável e em que não existam alternativas mais seguras possíveis ou estas tenham falhado. Diversas abordagens não farmacológicas podem auxiliar no manejo de sintomas e morbidades apresentados pela população geriátrica, eliminando-se o inconveniente de potenciais efeitos adversos a medicações (Tabela 49.1).

Reducir a dose

Diversos efeitos adversos relacionados com medicações são dose-dependentes, motivo pelo qual se deve sempre utilizar a dose mínima necessária para o controle de sintomas e morbidades, considerando as metas terapêuticas individualizadas. Algumas estratégias para otimizar o regime medicamentoso de idosos são:⁴

1. Revisar o regime terapêutico.
2. Identificar pacientes com alto risco de efeitos adversos a medicações.
3. Definir as metas terapêuticas considerando expectativa de vida, funcionalidade, qualidade de vida e prioridades do paciente/cuidador.
4. Considerar abordagens não farmacológicas.

5. Definir e confirmar a existência de indicações para o tratamento atual, usando como referência as metas definidas.
6. Determinar o tempo até o benefício de medicamentos preventivos de doenças específicas.

Tabela 49.1 Algumas estratégias de abordagem não farmacológica.

Indicação	Abordagem
Dor	Massagem, calor local, fisioterapia, exercício físico, suporte social, estratégias de enfrentamento
Hipertensão	Modificações de dieta, exercício
Diabetes	Modificações de dieta e estilo de vida, exercício físico, acompanhamento nutricional
Distúrbio psiquiátrico	Terapia comportamental, aconselhamento, suporte social

7. Determinar os pontos de corte da relação risco-benefício para a doença que determinem descontinuação da medicação.
8. Reavaliar a utilidade de cada uma das medicações do esquema.
9. Descontinuar terapia desnecessária.
10. Executar e monitorar o plano terapêutico revisado, com contínua vigilância da utilidade das medicações, da aderência do paciente e dos efeitos adversos.
11. Considerar efeitos adversos de medicações como potencial causa de qualquer sintoma novo.

MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS PARA O IDOSO

O uso de determinados fármacos pelo indivíduo idoso está associado a maior ocorrência de efeitos adversos relacionados com medicações, consideradas potencialmente inappropriadas (MPI), cujo uso pode ser danoso na população geriátrica. Os critérios de Beers propostos pela American Geriatrics Society em 1991 e revisados e ampliados em 1997, 2003, 2012 e 2015 incluem listas de MPI que devem ser evitados por indivíduos idosos (Tabela 49.2), excetuando-se aqueles que se encontram em cuidados paliativos e institucionalizados.⁵ Trata-se de importantes ferramentas para melhorar o cuidado geriátrico pela otimização da seleção de medicações, educação dos profissionais de saúde, em especial os clínicos, diminuição da exposição a MPI e consequente redução dos efeitos adversos a elas relacionados. Na revisão realizada em 2015, foram acrescidas às listagens novas MPI, orientações sobre ajustes de dose ou suspensão de tratamento de acordo com a função renal, além de interações fármaco-fármaco potencialmente danosas a pacientes.

Tabela 49.2 Medicamentos potencialmente inappropriados para idosos.

Categorias e medicações	Racional	Recomendação
Anticolinérgicos		
Anti-histamínicos de primeira geração: ■ Dexclorfeniramina ■ Difenidramina ■ Hidroxicina ■ Meclizina ■ Prometazina	Altamente anticolinérgicos, <i>clearance</i> reduzido com idade avançada e tolerância quando usados como hipnóticos; risco de confusão, boca seca, constipação intestinal e outros efeitos anticolinérgicos ou toxicidade. Uso de difenidramina para tratamento de reação alérgica grave pode ser apropriado	Evitar

Antiparkinsonianos: ■ Trihexifenidil ■ Benzotropina	Não recomendados para prevenção de sintomas extrapiramidais por uso de antipsicóticos; agentes mais efetivos para tratamento de doença de Parkinson	Evitar
Antiespasmódicos: ■ Atropina ■ Escopolamina ■ Propantelina	Altamente anticolinérgicos, eficácia incerta	Evitar
Antitrombóticos		
Dipiridamol (oral de curta ação)	Pode causar hipotensão ortostática; alternativas mais eficazes disponíveis; formulação intravenosa é aceitável para teste de estresse cardíaco	Evitar
Ticlopidina	Alternativas mais seguras e eficazes disponíveis	Evitar
Anti-infecciosos		
Nitrofurantoína	Potencial de toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade e neuropatia periférica, especialmente com uso em longo prazo Alternativas mais seguras disponíveis	Evitar se ClCr < 30 mL/min
Cardiovascular		
Bloqueadores alfa-1-periféricos: ■ Doxasozina ■ Prazosina	Alto risco de hipertensão ortostática; não recomendados rotineiramente para tratamento de hipertensão. Agentes alternativos têm perfil de risco-benefício superior	Evitar uso como anti-hipertensivo
Alfabloqueadores de ação central: ■ Clonidina ■ Metildopa ■ Reserpina > 0,1 mg/dia	Alto risco de efeitos adversos no sistema nervoso central; podem causar bradicardia e hipotensão ortostática; não recomendados de rotina para tratamento de hipertensão	Evitar clonidina como anti-hipertensivo de primeira linha. Evitar outros, como listado
Disopiramida	Tem potente efeito inotrópico negativo e, portanto, pode induzir	Evitar

	insuficiência cardíaca em idosos; outros antiarrítmicos são preferidos	
Dronedarona	Desfechos piores foram relatados em pacientes tomando dronedarona portadores de fibrilação atrial permanente ou IC recentemente descompensada	Evitar em indivíduos com FA permanente ou IC recentemente descompensada
Digoxina	Não deve ser usada como agente de primeira linha na FA, porque existem alternativas mais efetivas e pode se associar a maior mortalidade Uso na IC: efeitos questionáveis no risco de hospitalização e pode estar associada a maior mortalidade em idosos com IC; altas dosagens não associadas a benefício adicional e podem aumentar risco de toxicidade Redução de <i>clearance</i> renal da digoxina pode aumentar o risco de toxicidade; adicional redução de dose pode ser necessária em pacientes com DRC estágios 4 a 5	Evitar como primeira linha para tratamento de FA e IC Se usada para tratamento de FA ou IC evitar dosagens > 0,125 mg/dia
Nifedipino (liberação imediata)	Potencial para hipotensão; risco de precipitar isquemia miocárdica	Evitar
Amiodarona	É eficaz para manutenção de ritmo sinusal, mas tem toxicidade superior à de outros antiarrítmicos usados em FA; pode ser razoável como terapia de primeira linha para pacientes com IC concomitante ou HVE substancial se controle de ritmo preferível ao controle de frequência	Evitar como agente de primeira linha para tratamento de FA a não ser que o paciente tenha IC ou substancial HVE

Sistema nervoso central

Antidepressivos, sozinhos ou combinados: ■ Amitriptilina ■ Clomipramina ■ Imitriptilina	Altamente anticolinérgicos, sedativos, causam hipotensão ortostática	Evitar
--	--	--------

	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nortriptilina ■ Paroxetina 	
Antipsicóticos primeira (convencionais) e segunda (atípicos) gerações	<p>Aumento o risco de AVE e aumento do risco de declínio cognitivo e mortalidade em pessoas com demência. Evitar antipsicóticos para sintomas comportamentais da demência ou <i>delirium</i> a não ser que haja falha ou impossibilidade das alternativas não farmacológicas (p. ex., intervenções comportamentais) e o idoso represente sério risco a si ou aos outros</p>	Evitar
Barbitúricos	<p>Alta taxa de dependência física, tolerância para os efeitos sobre o sono, risco aumentado de superdosagem em dosagens baixas</p>	Evitar
Benzodiazepínicos: <ul style="list-style-type: none"> ■ Alprazolam ■ Clonazepam ■ Clordiazepóxido ■ Diazepam ■ Flurazepam ■ Lorazepam 	<p>Idosos têm sensibilidade aumentada para benzodiazepínicos e metabolismo diminuído para os agentes de longa ação; em geral, todos os benzodiazepínicos aumentam o risco de disfunção cognitiva, <i>delirium</i>, quedas, fraturas e colisões de veículos nessa população</p> <p>Podem ser apropriados para distúrbios epilépticos, distúrbios do sono REM, abstinência de benzodiazepínicos, abstinência alcoólica, transtorno de ansiedade generalizada grave e anestesia periprocedimento</p>	Evitar
Hipnóticos não benzodiazepínicos agonistas dos receptores de benzodiazepínicos: <ul style="list-style-type: none"> ■ Zolpidem 	<p>Agonistas dos receptores de benzodiazepínicos têm efeitos adversos similares àqueles dos benzodiazepínicos em idosos (p. ex., <i>delirium</i>, quedas, fraturas); aumento das visitas a serviços de emergência e hospitalizações; colisões de veículos; mínima melhora no tempo de latência do sono ou duração</p>	Evitar

Endócrino		
Androgênios	Potencial de problemas cardíacos; contraindicados para homens com câncer de próstata	Evitar, exceto se hipogonadismo confirmado sintomático
Estrógenos com ou sem progestínicos	Evidências de potencial carcinogênico (mama e endométrio); ausência de efeito cardioprotetor ou proteção cognitiva na mulher idosa. Evidências indicam que estrogênios vaginais para tratamento de secura vaginal são seguros e eficazes; mulheres com história de câncer de mama que não respondem a terapias não hormonais são aconselhadas a discutir o risco-benefício de estrogênio vaginal em baixas doses (doses de estradiol < 25 mg 2 vezes/semana) com o médico assistente	Evitar oral e adesivo tópico Creme vaginal ou tabletes: aceitável para uso intravaginal em baixas doses para tratamento de dispareunia, ITU e outros sintomas vaginais
Hormônio do crescimento	Impacto na composição corporal é pequeno e associado a edema, artralgia, síndrome do túnel do carpo, ginecomastia, glicemia de jejum alterada	Evitar, exceto como reposição hormonal após remoção de pituitária
Insulina, <i>sliding scale</i>	Risco mais alto de hipoglicemia sem melhora do controle de hiperglicemia independentemente do ambiente de cuidado. Refere-se ao uso de insulinas de curta ou rápida ação para manejo de hiperglicemia, sem uso de insulina basal ou de longa ação; não se aplica a titulação de insulina basal ou uso adicional de insulina de curta ou rápida ação em conjunto com insulina (correção)	Evitar
Megestrol	Mínimo efeito no peso; aumenta o risco de eventos trombóticos e possivelmente morte em idosos	Evitar
Sulfonilureias, longa duração (clorpropamida)	Meia-vida longa em idosos; podem causar hipoglicemia prolongada	Evitar
Gastrintestinal		

Metoclopramida	Pode causar efeitos extrapiramidais, incluindo discinesia tardia; risco pode ser maior em idosos frágeis	Evitar, exceto se gastroparesia
Óleo mineral, oral	Potencial para aspiração e efeitos adversos; alternativas mais seguras disponíveis	Evitar
IBP	Risco de infecção por <i>Clostridium difficile</i> e fraturas ósseas	Evitar uso programado para > 8 semanas exceto para pacientes de alto risco de esofagite erosiva, esôfago de Barret, hipersecreção gástrica ou falha de controle de sintomas após descontinuação

Analgésicos

Meperidina	Não eficaz como analgésico oral nas dosagens comumente usadas; pode ter risco aumentado de neurotoxicidade, incluindo <i>delirium</i> , quando comparada a outros opioides; alternativas mais seguras disponíveis	Evitar, especialmente nos indivíduos com DRC	
AINE:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ácido acetilsalicílico > 325 mg/dia ■ Diclofenaco ■ Ibuprofeno ■ Meloxicam ■ Naproxeno ■ Piroxicam 	Risco aumentado de sangramento gastrintestinal ou doença ulcerosa péptica em grupos de alto risco, incluindo aqueles > 75 anos ou tomando corticosteroides orais, anticoagulantes, ou agentes antiplaquetários; uso de IBP ou misoprostol reduz, mas não elimina o risco. Úlcera gastrintestinal alta, sangramento grosso ou perfuração relacionada a AINE ocorrem em aproximadamente 1% dos pacientes tratados por 3 a 6 meses e em 2 a 4% daqueles tratados por 1 ano; essas tendências persistem com o uso em longo prazo	Evitar uso crônico, exceto se outras alternativas não forem efetivas e o paciente puder tomar agente gastroprotetor (IBP ou misoprostol)

Indometacina Cetorolaco	Efeitos no SNC são mais frequentes com o uso de indometacina, em comparação com outros AINE. De todos os AINE, a indometacina apresenta o maior risco de efeitos adversos. Risco aumentado de sangramento do trato gastrintestinal, doença ulcerosa péptica e lesão renal aguda em idosos	Evitar
Pentazocina	Analgésico opioide que causa efeitos adversos centrais, incluindo confusão e alucinações, mais comumente que outros analgésicos opioides; agonista e antagonista misto; alternativas mais seguras disponíveis	Evitar
Relaxantes musculares: ■ Carisoprodol ■ Ciclobenzaprina	A maioria dos relaxantes musculares é pouco tolerada por idosos porque alguns apresentam efeitos adversos anticolinérgicos, sedação, risco aumentado de fraturas; efetividade em dosagens toleradas por indivíduos idosos	Evitar
Geniturinário		
Desmopressina	Alto risco de hiponatremia; tratamentos mais seguros disponíveis	Evitar para tratamento de noctúria ou poliúria noturna

CICr: clearance de creatinina; IC: insuficiência cardíaca; FA: fibrilação atrial; DRC: doença renal crônica; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; AVE: acidente vascular encefálico; REM: *rapid eye movement*; ITU: infecção do trato urinário; IBP: inibidores de bomba de próton; AINE: anti-inflamatórios não esteroides; SNC: sistema nervoso central.

Adaptada de Samuel, 2015.⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prescrição adequada de medicamentos para idosos comprehende uma tarefa complexa, representando um desafio para médicos que atendem essa população. Deve-se realizar uma revisão sistemática e contínua da prescrição de medicamentos, tendo como referencial as metas do plano terapêutico e as particularidades de cada paciente, com o objetivo final de minimizar interações medicação-medicação, medicação-doença, cascatas de prescrição e o uso inadequado de fármacos e, consequentemente, reduzir efeitos adversos e morbimortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pereira KG, Peres MA, Iop D, Boing AC, Boing AF, Aziz M et al. Polifarmácia em idosos: um estudo de base populacional. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2017;20(2):335-44. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000200335&lng=pt&tlang=pt.
2. Welker KL, Mycyk MB. Pharmacology in the geriatric patient. Emergency Medicine Clinics of North America. 2016;34(3):469-81.
3. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatrics. 2017;17(1):1-10.

4. Scott IA, Gray LC, Martin JH, Mitchell CA. Minimizing inappropriate medications in older populations: A 10-step conceptual framework. *American Journal of Medicine*. 2012;125(6):529-37.e4.
5. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(11):2227-46.

50 Quedas

Ana Beatriz Guerra + Karina Silveira Salvadori

INTRODUÇÃO

A queda é uma condição geriátrica de grande importância, com frequência negligenciada pelos profissionais de saúde. De 30 a 40% das pessoas com mais de 65 anos e 50% das pessoas acima de 80 anos sofrem quedas ao menos uma vez em 1 ano.

Cerca de 5 a 10% das quedas resultam em fraturas, lesões de partes moles graves e traumatismos crânioencefálicos, complicações que podem causar até mesmo a morte. Destas, a fratura de fêmur é a mais frequente, que também acarreta maior morbimortalidade na população idosa. Sofrer queda nessa faixa etária aumenta o risco de perda de funcionalidade, internações hospitalares, necessidade de procedimentos cirúrgicos, internação em instituição de longa permanência e restrição ao domicílio, condição associada ao medo de cair e que acomete até 50% dos idosos que já sofreram uma queda.

Além de estar relacionada com desfechos desfavoráveis graves, a ocorrência de queda constitui um sinal de alarme para disfunções orgânicas que podem estar passando despercebidas nas avaliações médicas de rotina.

A queda surge quando o organismo de um indivíduo é incapaz de se manter estável após uma mudança na posição do seu centro da gravidade. Geralmente, tem etiologia multifatorial, podendo decorrer de doenças agudas (arritmia, desidratação, infecções), fatores intrínsecos relacionados com o processo de senilidade, como perda de equilíbrio, estabilidade da marcha, força muscular e função cardiovascular, fatores ambientais, uso de medicamentos, comorbidades e comportamento imprudente.

FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco para quedas em idosos são:

- Idade
- Disfunção vestibular
- Sexo feminino
- História de queda anterior
- Uso de medicações, principalmente psicotrópicos
- Hipotensão ortostática
- História de acidente vascular encefálico (AVE)
- Comorbidades
- Doença aguda
- Neuropatia periférica
- Alteração de acuidade auditiva
- Fatores de risco ambientais
- Artrites ou acometimento musculoesquelético
- Comprometimento de acuidade visual
- Comprometimento cognitivo importante
- Limitação das atividades de vida diária
- Comprometimento do equilíbrio e da marcha.

AVALIAÇÃO DO PACIENTE CAIDOR

Anamnese

Deve-se perguntar a todo paciente idoso quantos episódios de queda ele apresentou no último ano, qual foi o mecanismo das quedas, onde ocorreram, se houve pródromos (vertigem, dor, escurecimento da vista, desconforto torácico), perda de consciência, liberação esfincteriana e complicações potencialmente graves, como fraturas ou traumatismo craniano. Para a investigação etiológica, é primordial o conhecimento das comorbidades, dos hábitos do paciente (como consumo de álcool e drogas), além da relação completa dos

medicamentos em uso, com foco específico para medicações psicotrópicas, anti-hipertensivas, sedativas e antidepressivas. Também se faz necessária a avaliação da funcionalidade (se dependência para atividades da vida diária) e da cognição.

Fatores ambientais

O paciente e/ou cuidadores devem ser questionados sobre o tipo de calçado usado, iluminação do ambiente domiciliar, revestimento dos pisos, se ficam molhados com frequência, se há degraus, tapetes, assentos instáveis ou muito baixos, prateleiras posicionadas muito no alto, animais de estimação, entre outros fatores que podem predispor a quedas.

Exame físico geral

A avaliação de hipotensão ortostática inicia-se com o paciente na posição deitada. Depois de aferir a pressão nessa posição, solicita-se ao paciente que fique em pé e, após 2 a 5 min, afera-se novamente a pressão. A hipotensão postural é comprovada quando ocorre queda de 20 mmHg ou mais na pressão arterial (PA) sistólica ou de 10 mmHg ou mais na PA diastólica.

A pressão do paciente também deve ser avaliada na posição sentada para o diagnóstico de hipotensão arterial sistêmica ou de hipotensão iatrogênica. Alteração de pulso ou de frequência cardíaca, déficits sensoriais (visuais e auditivos), sinais de parkinsonismo, de síndrome vestibular ou cerebelar devem ser investigados.

É necessária a avaliação cautelosa dos membros inferiores, em busca de deformidades secundárias a traumas e doenças osteomusculares (p. ex., artrose), déficits sensitivos (p. ex., neuropatia diabética) e déficits motores (p. ex., sequelas de AVE). A fraqueza de membros inferiores aumenta em cerca de quatro vezes o risco de cair. A avaliação da força isométrica de preensão palmar por meio de um dinamômetro pode ser útil, uma vez que se correlaciona com a potência muscular dos membros inferiores.

Testes desempenho físico

O desempenho físico pode ser avaliado de forma qualitativa e quantitativa por meio de instrumentos como *get up and go test* e *short physical performance battery* (SPPB).

No *get up and go test*, o paciente deve levantar-se de uma cadeira com apoio, caminhar uma distância de 3 m, voltar para a poltrona e sentar-se. Esse teste possibilita identificar déficits de força, equilíbrio, marcha ou de alterações vestibulares. Também se avalia o tempo que o paciente leva para realizar a tarefa.

O SPPB (Figura 50.1) avalia o tempo que o paciente consegue se manter com os pés lado a lado, na posição de *tandem* e *semitandem*, sua velocidade ao caminhar 4 m e o tempo que leva para se levantar e se sentar em uma cadeira cinco vezes seguidas. Um escore menor que 9 relaciona-se com perda de funcionalidade para atividades básicas de vida diária (ABVD) e perda de mobilidade em 1 a 6 anos de acompanhamento. Algumas das habilidades funcionais avaliadas são preditoras independentes de queda (p. ex., velocidade de marcha).

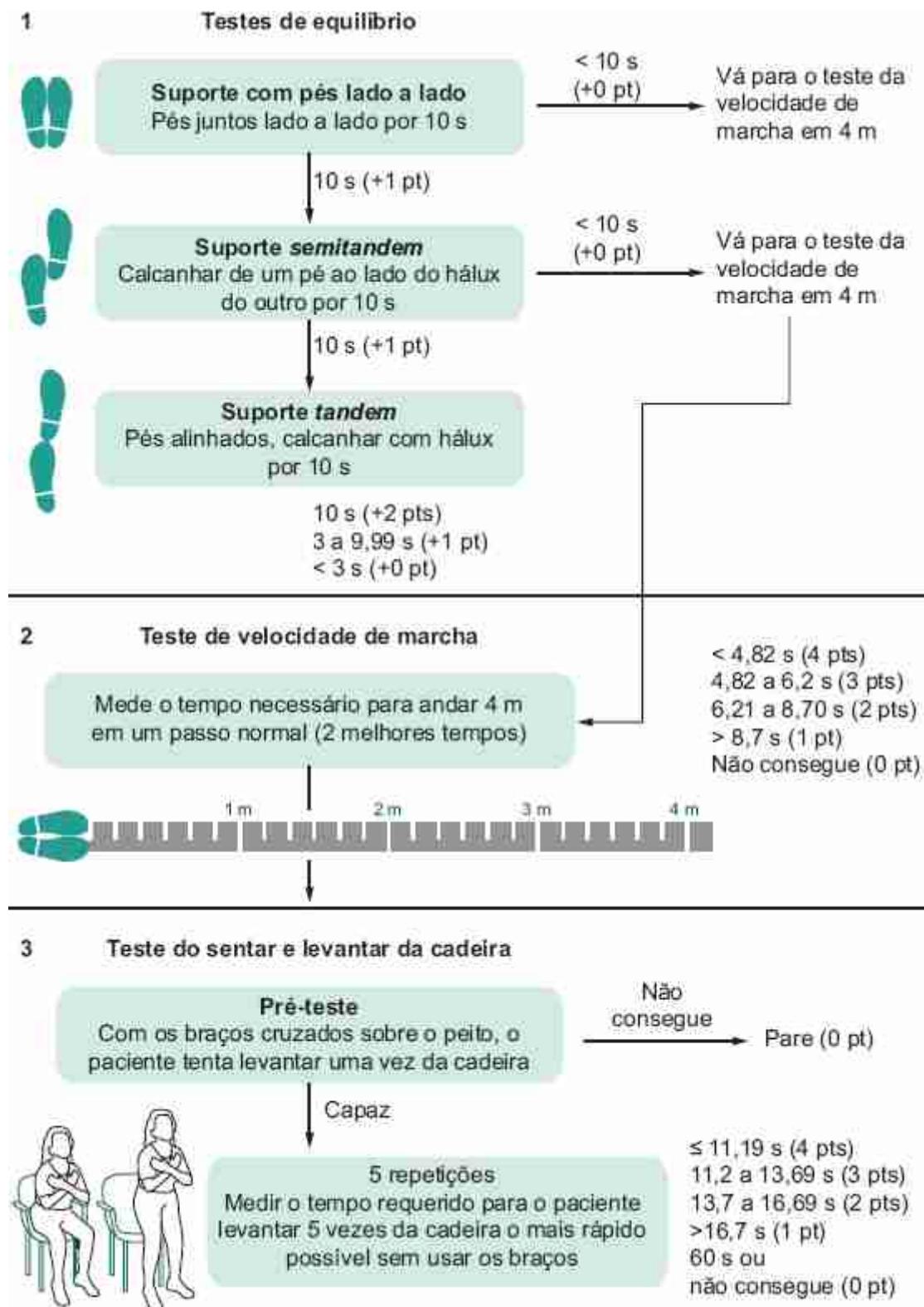


Figura 50.1 Short physical performance battery. Adaptada de Riskowski, 2012.¹

Outros testes utilizados para a avaliação de estabilidade postural são o teste de equilíbrio e a marcha de Tinetti (POMA), o teste de equilíbrio de Berg e o teste de alcance funcional. A avaliação da dificuldade em executar tarefas de atenção dividida (tarefas manuais e cognitivas simultâneas, como caminhar enquanto fala) também pode identificar indivíduos com alto risco de queda.

Exames complementares

Podem ser necessários, caso haja suspeita de comorbidades que estejam causando quedas ou aumentem o seu risco. Pedir Holter 24 h, se suspeitar de arritmia, e eletroencefalograma, se de síndrome epiléptica. Também podem ser necessários exames para avaliar possíveis complicações ou potenciais complicações de quedas (densitometria óssea para investigação de osteoporose que predispõe à fratura e tomografia de crânio após traumatismo craniano).

PREVENÇÃO DE QUEDAS E SUAS COMPLICAÇÕES

Como as quedas se apresentam de forma multifatorial, após a avaliação completa e a identificação dos possíveis agravantes para o quadro, é necessário traçar um plano terapêutico individualizado para cada paciente. Algumas das medidas que têm impacto significativo na prevenção de novas quedas e suas complicações são:

- Reduzir a polifarmácia, minimizando o número de medicamentos e, portanto, os efeitos adversos e as interações medicamentosas
- Providenciar programa de atividade física e reabilitação individualizado que inclua exercícios para fortalecimento de membros inferiores e treino de equilíbrio
- Encaminhar para orientação nutricional, garantindo uma ingestão proteico-calórica adequada para a manutenção de um sistema musculoesquelético eficiente
- Tratar alterações sensoriais reversíveis (como correção de catarata e implantação de dispositivos para melhorar a acuidade auditiva)
- Fazer o manejo adequado de comorbidades e de suas complicações (p. ex., de hipertensão arterial e diabetes)
- Em caso de suspeita ou confirmação de hipotensão postural, orientar que o paciente sempre se levante devagar e com cuidado, além de realizar hidratação oral adequada e uso de meias elásticas
- Fazer o manejo de alterações de ritmo e frequência cardíaca
- Realizar tratamento de osteoporose e suplemento de vitamina D e de cálcio, quando indicados
- Orientar sobre calçados adequados para cada paciente e uso de instrumento de auxílio para a marcha, quando indicado
- Fazer modificações ambientais (Tabela 50.1).

A educação continuada dos pacientes idosos, de seus acompanhantes e cuidadores sobre os fatores de risco para quedas e sobre como preveni-las é fundamental para evitar desfechos negativos, como perda de funcionalidade, autonomia e qualidade de vida e morte.

Tabela 50.1 Medidas para aumentar a segurança no ambiente domiciliar.

Área externa

- Reparar pavimento irregular, calçadas rachadas
- Identificar degraus exteriores
- Usar iluminação adequada
- Manter arbustos aparados perto de passeios

Piso

- Remover tapetes
- Usar suporte antiderrapante para carpetes; bordas de tapete com fita adesiva
- Evitar cera ou usar cera antiderrapante
- Marcar limiares altos com fita reflexiva
- Remover a desordem e a mobília das áreas de tráfego
- Manter cabos elétricos e telefônicos perto de paredes e fora de passagens

- Certificar-se de que o telefone pode ser acessado a partir do andar, sem necessidade de deslocamento do paciente em caso de emergência

Iluminação

- Ajustar a iluminação para diminuir o brilho
- Providenciar iluminação adequada do quarto para o banheiro à noite
- Providenciar luzes com interruptores na parte superior e inferior das escadas

Escadas

- Instalar corrimão em ambos os lados, estendendo-se por toda a extensão da escada. Certificar-se de que as grades estejam seguras
- Assegurar-se de que as escadas tenham superfícies antiderrapantes e estejam livres de desordem
- Marcar o degrau superior e inferior com fita reflexiva

Banheiro

- Instalar as barras de apoio na banheira e junto ao vaso sanitário, se a mobilidade estiver comprometida
- Usar tapete de borracha na banheira ou no chuveiro
- Instalar o assento sanitário levantado, se necessário

Cozinha

- Manter a comida e os pratos em local de fácil alcance
- Não usar armários muito altos nem muito baixos

Adaptada de Halter, 2009.²

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Riskowski JL, Hagedorn TJ, Dufour AB, Hannan MT. Functional foot symmetry and its relation to lower extremity physical performance in older adults: the Framingham Foot Study. 2012. p. 1796-802.
- Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. Hazzard's geriatric medicine and gerontology. 6. ed. McGraw-Hill Education; 2009.

BIBLIOGRAFIA

- Austin N, Devine A, Dick I, Prince R, Bruce D. Fear of falling in older women: a longitudinal study of incidence, persistence, and predictors. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1598.
- Bueno-Cavanillas A, Padilla-Ruiz F, Jiménez-Moleón JJ, Peinado-Alonso CA, Gálvez-Vargas R. Risk factors in falls among the elderly according to extrinsic and intrinsic precipitating causes. *Eur J Epidemiol*. 2000;16:849.
- Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF. Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *J Gerontol*. 1989;44:M112.
- Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojica WA, Maglione M, Suttorp M et al. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2004;328:680.
- Crandall M, Duncan T, Mallat A, Greene W, Violano P, Christmas AB et al. Prevention of fall-related injuries in the elderly: An Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2016;81(1):196-206.
- Cumming RG, Miller JP, Kelsey JL, Davis P, Arfken CL, Birge SJ et al. Medications and multiple falls in elderly people: the St Louis OASIS study. *Age Ageing*. 1991;20:455.

- Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG, Rubenstein LZ. Will my patient fall? *JAMA*. 2007;297:77.
- Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol*. 1996;143:1129.
- Halter JB, Outlander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. Hazzard's geriatric medicine and gerontology: Principles of geriatric medicine and gerontology. 6. ed. New York: McGraw-Hill; 2009.
- Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES. Risk factors for injurious falls: a prospective study. *J Gerontol*. 1991;46:M164.
- Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *JAMA*. 1989; 261:2663.
- Nickens H. Intrinsic factors in falling among the elderly. *Arch Intern Med*. 1985;145:1089.
- O'Loughlin JL, Robitaille Y, Boivin JF, Suissa S. Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol*. 1993;137:342.
- Penninx BW, Pluijm SM, Lips P, Woodman R, Miedema K, Guralnik JM et al. Late-life anemia is associated with increased risk of recurrent falls. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:2106.
- Rubenstein LZ, Josephson KR. Falls and their prevention in elderly people: what does the evidence show? *Med Clin North Am*. 2006;90:807.
- Tinetti ME, Mendes de Leon CF, Doucette JT, Baker DI. Fear of falling and fall-related efficacy in relationship to functioning among community-living elders. *J Gerontol*. 1994;49:M140.
- Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988;319:1701.
- Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(1):148-57.
- US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB et al. Interventions to prevent falls in community-dwelling older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319(16):1696-704.
- Visschedijk J, Achterberg W, Van Balen R, Hertogh C. Fear of falling after hip fracture: a systematic review of measurement instruments, prevalence, interventions, and related factors. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1739.

Renata Cunha de Aguiar • Rodrigo Ngan Pazini

INTRODUÇÃO

Define-se síndrome da fragilidade como declínio multissistêmico e diminuição da capacidade de adaptação ao estresse, que marcam uma vulnerabilidade para eventos adversos e queda de funcionalidade. Trata-se de um conceito mais complexo que os de envelhecimento, incapacidade ou comorbidades, pois envolve uma população heterogênea, declínio nítido e rápido sem relação com nenhuma doença específica. Clínicos de diversas áreas têm utilizado o *status* de fragilidade para identificar pacientes com maior risco de resultados relacionados com procedimentos e intervenções (p. ex., cirurgias, quimioterapias, vacinação).

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de idosos frágeis é de 8% e pré-frágeis, 50%, uma condição que acompanha o avançar da idade (4% entre 60 e 74 anos e 19% entre aqueles com idade ≥ 75 anos) e mais acentuada entre mulheres, tabagistas, indivíduos com transtornos de humor, baixa escolaridade, baixo nível socioeconômico e múltiplas comorbidades.

FISIOPATOLOGIA

As causas de fragilidade estão associadas a alterações genéticas relacionadas com o envelhecimento e as comorbidades do indivíduo, fatores que resultam em um tripé envolvendo alterações imunológicas e neuroendócrinas, que levam ao declínio musculoesquelético (sarcopenia), como mostrado na Figura 51.1.

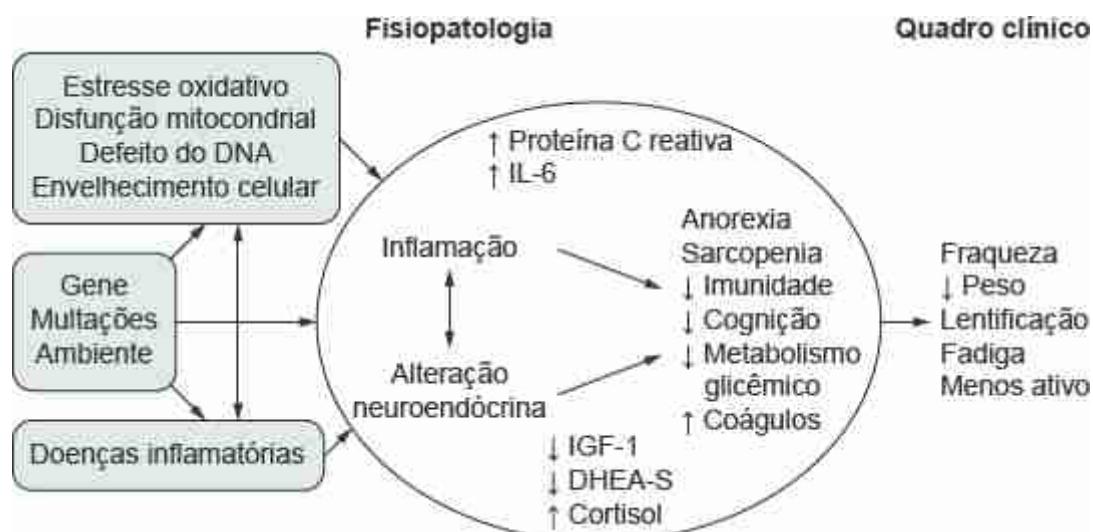


Figura 51.1 Tríade da fragilidade e suas consequências para a saúde.

A redução dos eixos hormonais anabólicos associada à anorexia da senescência culmina em baixo gasto energético, redução da atividade, balanços nitrogenado e energético negativos, desnutrição, perda de peso, sarcopenia, redução na velocidade de marcha, perda de força, incapacidade e dependência funcional, criando-se um ciclo que se retroalimenta.

DIAGNÓSTICO

Há 30 anos, vem-se construindo o conceito de fragilização do idoso, ampliando os critérios diagnósticos para além da alteração funcional. Hoje, debate-se ainda a inclusão de testes cognitivos na definição de fragilidade.

No geral, a história é dirigida para quantificar fadiga e energia para atividades físicas. O exame físico deve incluir a avaliação da capacidade física do paciente.

O diagnóstico é clínico e existem várias escalas de fragilidade a ser aplicadas na consulta de geriatria, principalmente em idosos com múltiplas comorbidades ou perda ponderal importante.

Fried Frailty Phenotype

Critério diagnóstico mais utilizado na prática geriátrica, é formado pelo mnemônico FRIED:

- F: força muscular reduzida
- R: redução de peso
- I: “imobilidade” (diminuição da velocidade de marcha)
- E: exaustão
- D: diminuição da atividade.

Se o indivíduo tiver três ou mais, é definido como frágil; de um a dois critérios, pré-frágil; e, quando nenhum critério, robusto. Os critérios são avaliados da seguinte maneira:

- Força muscular diminuída: mensurada por dinamômetro em membro superior dominante ajustado por sexo e índice de massa corpórea (IMC). O resultado considerado é o melhor de três tentativas
- Redução de peso não intencional: 4,5 kg ou mais no último ano ou, pelo menos, 5% do peso corporal
- Diminuição da velocidade da marcha: obtida pelo tempo em segundos despendido para caminhar um espaço de 4,6 m ajustado por sexo e altura. No caso de o indivíduo fazer uso de dispositivo de auxílio à marcha, este deve ser utilizado na realização do teste
- Exaustão autorreferida: realizam-se duas perguntas ao indivíduo – quantas vezes necessitou fazer esforço em suas tarefas habituais e quantas vezes não conseguiu levar adiante suas atividades nas últimas 2 semanas. Idosos que responderem 3 dias ou mais a pelo menos uma das duas perguntas serão considerados positivos para esse critério
- Baixo nível de atividade física: avaliam-se atividades, esportes e lazer desempenhados nas últimas 2 semanas por meio do *Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire* – versão curta (medida por gasto semanal em quilocalorias).

Clinical Frailty Scale

Ferramenta rápida de rastreio de fragilidade, baseia-se em imagens que variam de 1 a 9 de acordo com a dependência do indivíduo (Figura 51.2).

Além dessas duas ferramentas para avaliação de fragilidade, as mais utilizadas no serviço de Geriatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM), é possível citar outras, como FRAIL scale e SOF index.

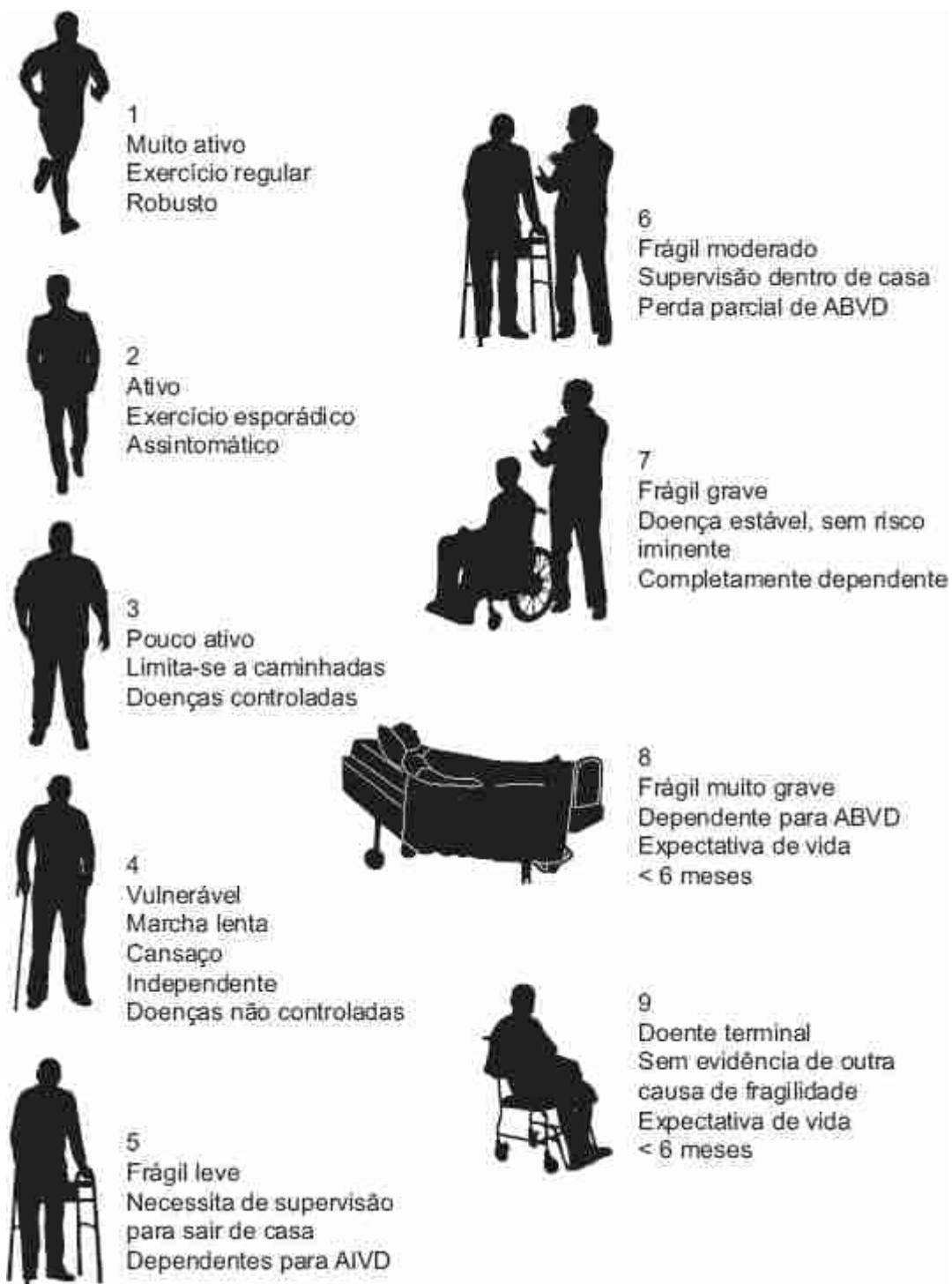


Figura 51.2 Clinical Frailty Scale. ABVD: atividades básicas da vida diária; AIVD: atividades instrumentais da vida diária.

Apesar de existirem inúmeras modificações hormonais e laboratoriais (Tabela 51.1), nenhum marcador particular contribui especificamente para o diagnóstico de fragilidade. Na análise inicial do paciente frágil, devem-se excluir condições tratáveis. Alguns exames podem ser utilizados para auxiliar no manejo do paciente frágil, como hemograma, painel metabólico, função hepática, vitamina B₁₂, vitamina D e TSH.

Entre os diagnósticos diferenciais de fragilidade, incluem-se depressão, malignidades, doenças reumatológicas (polimialgia reumática, vasculite), tireoidopatias, diabetes, doenças cardíacas, insuficiência renal, déficits nutricionais e doenças neurológicas (doença de Parkinson, demência vascular, infartos lacunares). Muitas dessas condições podem ser detectadas com o rastreio clínico-laboratorial básico e outras podem necessitar de exames laboratoriais e imagens adicionais.

Tabela 51.1 Alterações hormonais e de exames laboratoriais.

Elevação
■ Fator de necrose tumoral alfa
■ Interleucina-1
■ Interleucina-6
■ Cortisol
■ Proteína C reativa
■ Citocinas
■ Insulina de jejum
■ Dímero D
■ Radicais livres
Redução
■ Testosterona
■ Estrogênio
■ Hormônio luteinizante
■ Hormônio do crescimento
■ Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
■ Albumina
■ Colesterol

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Como não há orientações específicas para o tratamento da fragilidade, a prevenção constitui o ponto mais importante, principalmente por promover o envelhecimento saudável. A prevenção da sarcopenia pode ser a chave para a redução da fragilidade.

Exercício

Tem-se mostrado a intervenção que mais melhora a qualidade de vida e a funcionalidade dos idosos. Exercício físico resistido ou aeróbico-resistido promovem melhor ganho de massa e função muscular. Contudo, o importante é identificar atividades que o paciente se sinta capaz de fazer. Os treinos podem ser individualizados e progressivos. Por exemplo, para idosos com dificuldade de se levantar da cadeira, podem ser prescritos treinos para se levantar da cadeira inicialmente com apoio dos braços, repetidamente, até a progressão para se levantar sem apoio.

Nutrição

Suplementos nutricionais (hipercalóricos/hiperproteicos) administrados entre as refeições podem ajudar no ganho de calorias e proteínas. A suplementação de vitamina D (pelo menos 800 a 1.000 UI por dia) tem sido associada à redução de quedas e à preservação de força muscular, podendo ter um papel na prevenção e no tratamento da fragilidade. Nessa etapa, devem-se considerar depressão associada, dificuldade de mastigação e deglutição, dependência de outras pessoas para se alimentar e restrições alimentares desnecessárias (dieta hipossódica, hipocalórica).

Revisão de medicamentos

Torna-se importante avaliar, periodicamente, as medicações no idoso frágil que podem ser substituídas ou suspensas por efeitos colaterais, adesão e polifarmácia.

Terapia ocupacional

Além da atividade física, pode ser indicada principalmente para aqueles pacientes mais dependentes para as atividades de vida diárias.

Terapias sem evidência científica

Devem ser avaliadas com cuidado e individualmente terapias hormonais (testosterona, hormônio do crescimento, DHEA-S). Anti-inflamatórios, apesar de atuarem na fisiopatologia da síndrome, não têm benefício por seus efeitos adversos.

Hospitalização

Situação crítica para o idoso frágil, pois aumenta o risco de institucionalização e de perda de funcionalidade, além de diminuir a qualidade de vida. Deve-se dar preferência à internação em unidades de cuidado com ambiente acolhedor familiar e foco no paciente e seus sintomas. A abordagem sobre cuidados paliativos deve ser introduzida precocemente no ambulatório.

Metas de cuidado

É crucial oferecer o cuidado médico pesando riscos e benefícios de intervenções, sem perder de vista os valores e objetivos de vida estabelecidos pelo paciente e pelos familiares. Nos indivíduos frágeis, muitas vezes "menos é mais". Procedimentos e hospitalizações podem trazer sofrimento e piorar a qualidade de vida de um paciente que já tem alta morbimortalidade. Em alguns casos, indicar cuidados paliativos pode ser a intervenção mais apropriada.

BIBLIOGRAFIA

- Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, Santana S, Marcucci M, Cano A et al. Effectiveness of interventions to prevent pre-frailty and frailty progression in older adults: a systematic review. AU. JBI Database System Rev Implement Rep. 2018;16(1):140.
- Duarte YAO, Nunes DP, Corona LP, Lebrão ML. Como estão sendo cuidados os idosos frágeis de São Paulo? A visão mostrada pelo Estudo SABE (Saúde, bem-estar e Envelhecimento). In: Camarano AA. Cuidados de longa duração para a população idosa: um novo risco social a ser assumido? Rio de Janeiro: IPEA; 2010. p. 39-60.
- Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. Arch Intern Med. 2008;168(4):382-9.
- Falcão LFR, Costa LHD. Manual de Geriatria – Manual do Residente da Universidade Federal de São Paulo UNIFESP. São Paulo: Roca; 2012.
- Freitas EV, Py L. Tratado de geriatria e gerontologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
- Fried LP, Walston J. Frailty and failure to thrive. In: Hazzard W, Blass JP, Halter JB et al., (eds.). Principles of geriatric medicine and gerontology. 5. ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 1487-502.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Geront Med Sci. 2001;56A(3):M146-56.
- Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. J Nutr Health Aging. 2012;16:601.
- Robinson TN, Walston JD, Brummel NE, Deiner S, Brown Ch 4th et al. Frailty for surgeons: review of a National Institute on Aging Conference on Frailty for Specialists. J Am Coll Surg. 2015;221:1083.
- Tommaso ABG, Moraes Niele Silva de, Cruz EC, Kairalla MC, Cenderogle MS. Geriatria: guia prático. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.

*Luca de Manzano Zarattini Gomez •
Ana Lais Rigolon • Alessandra Ramos Souza*

INTRODUÇÃO

A vacinação é uma medida preventiva responsável pelo controle de doenças infectocontagiosas de modo seguro e custo-efetivo, reduzindo a morbimortalidade na população geral e em grupos de risco.¹

A imunização da população idosa tem particular importância nesse contexto. As alterações imunológicas, as morbidades e o declínio funcional associados à senescênci resultam em aumento de suscetibilidade a infecções, que podem levar ao aumento da taxa de hospitalizações e morbimortalidade. Dessa forma, a prevenção de doenças por meio da vacinação tem como objetivo promover o envelhecimento saudável, protegendo contra doenças potencialmente graves, prevenindo a descompensação de doenças de base e melhorando a qualidade e a expectativa de vida.¹

VACINAÇÃO NO ADULTO E NO IDOSO

Nas Tabelas 52.1 e 52.2, estão listadas as vacinas preconizadas para adultos (20 a 59 anos) e idosos (≥ 60 anos) pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI).²

Hepatite B

Cerca de 2 bilhões de pessoas já se infectaram com o vírus da hepatite B (HBV) com cerca de 257 milhões vivendo com hepatite B crônica e 50% dos casos de carcinoma hepatocelular registrados relacionados com essa infecção.³ As terapias antivirais disponíveis são ainda limitadas, com uma minoria de pacientes apresentando resposta viral sustentada.¹ Por sua vez, a vacinação com o esquema completo resulta em soroproteção em mais de 90% dos adultos < 40 anos. A resposta declina com a idade, sendo que 75% dos indivíduos > 60 anos ficam protegidos.^{1,4}

Tabela 52.1 Vacinas recomendadas para adulto e idoso pelo Programa Nacional de Imunizações.²

Adultos (20 a 59 anos)	Idosos (> 60 anos)
Hepatite B	Hepatite B
Dupla adulto	Dupla adulto
Febre amarela	Febre amarela
Tríplice viral	Influenza

Adaptada de Ministério da Saúde, 2018.²

Tabela 52.2 Vacinas disponíveis no Programa Nacional de Imunizações para adultos (20 a 59 anos) e idosos (> 60 anos) em 2018.

Vacinas	Doenças evitadas	Composição	Esquema vacinal	Grupos-alvo	Contraindicações	Eventos adversos
Hepatite B	Hepatite B	Partículas de superfície do vírus hepatite B altamente purificadas	3 doses (IM) Intervalo: 1 ^a a 2 ^a dose: 30 dias 2 ^a a 3 ^a dose: 60 dias 1 ^a a 3 ^a dose: 120 a 180 dias	Para adultos e idosos sem comprovação vacinal ou com esquema incompleto	Reação anafilática prévia à vacina ou a um de seus componentes	Reações locais, febre, cefaleia, fadiga, púrpura, desconforto gastrintestinal
DT	Difteria Tétano	Produto de bactérias	3 doses (IM)	Para adultos e idosos sem	Reação anafilática prévia à vacina ou	Reações locais, nódulos, febre,

		(toxoide tetânico e diftérico)	Reforço a cada 10 anos Intervalo: 2 meses (mínimo 1 mês) entre a 1 ^a e 2 ^a dose e de 4 a 6 meses entre a 2 ^a e a 3 ^a dose	comprovação vacinal ou esquema incompleto	a um de seus componentes	cefaleia, sonolência, vômitos
FA	Febre amarela	Vírus vivo atenuado (cepa 17 DD)	Dose única (SC)	Para adultos e idosos ^a em áreas de recomendação (todo o território nacional até 2019)	Imunossupressão, reação anafilática ao ovo ou à dose anterior, crianças < 6 m Gestantes ^c , lactantes amamentando crianças < 6 meses	Reações locais, manifestações gerais (febre, mialgia, cefaleia); doença viscerotrópica (rara)
SCR	Sarampo Rubéola Caxumba	Vacina combinada de vírus vivo atenuado	2 doses (20 a 29 anos). Intervalo: 30 dias 1 dose (30 a 59 anos) (SC)	Para indivíduos nascidos a partir de 1960, sem comprovação vacinal de esquema completo	Indivíduos imunossuprimidos, reação anafilática à dose anterior Gestantes Não é contraindicada se anafilaxia ao ovo ^d	Febre, cefaleia, exantema, púrpura, trombocitopenia, anafilaxia
Influenza	Influenza	Vírus fracionado, inativado (cepas A e B)	Dose anual (IM/SC)	Grupos prioritários para vacinação ^b durante a Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza	Reação anafilática prévia história prévia de SGB (avaliar risco e benefício)	Manifestações gerais leves (febre, mialgia) Raras reações anafiláticas, SGB

^a Avaliar risco-benefício de vacinação de idosos considerando o risco de exposição à doença, as comorbidades e os eventos adversos.

^b Crianças de 6 meses a < 5 anos de idade, gestantes, puérperas, trabalhador de saúde, professores, povos indígenas, indivíduos com 60 ou mais anos de idade, adolescentes de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas, população privada de liberdade e funcionários do sistema prisional, portadores de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais independentemente da idade (doença respiratória crônica, doença cardíaca crônica, doença hepática crônica, doença neurológica crônica, diabetes, imunossupressão, obesos grau III, transplantados, portadores de trissomias).

^c A gestante poderá ser vacinada conforme o risco epidemiológico.

^d A quantidade de proteína do ovo na vacina SCR é insignificante, pois é cultivada em fibroblastos de embrião da galinha. Indivíduos com anafilaxia ao ovo podem receber a vacina em ambiente hospitalar.

DT: dupla adulto; FA: febre amarela; SCR: tríplice viral; IM: intramuscular; SC: subcutânea; SGB: síndrome de Guillain-Barré.

Entre adultos, o HBV é transmitido principalmente pela exposição percutânea ou mucosa ao sangue (p. ex., usuário de drogas injetáveis, acidente ocupacional) ou contato sexual.^{3,4} Cerca de 5% dos adultos infectados desenvolvem hepatite crônica, que pode evoluir para cirrose e câncer no fígado.^{3,4} No Brasil, de 2007 a 2017, houve um aumento na taxa de detecção de casos de hepatite B a partir dos 39 anos, especialmente acima dos 60 anos.⁵ No meio médico, recomenda-se a vacina da hepatite B recombinante para todos os grupos etários, devendo, assim, ser administrada para todos os adultos e idosos não vacinados ou com esquema vacinal incompleto (Tabelas 52.1 e 52.2).²

Dupla adulto (difteria e tétano)

Doenças infecciosas graves, porém imunopreveníveis, a difteria tem transmissão respiratória e o tétano ocorre por inoculação dos esporos de *Clostridium tetani* em ferimentos de pele ou mucosa.⁶ Têm particular importância entre os idosos, os mais acometidos pelo tétano accidental no Brasil, o que está associado a baixa cobertura vacinal nesse grupo.⁶

A vacina dupla adulto (dT) contém os toxoides diftérico e tetânico. Para os indivíduos com esquema vacinal completo da infância (três doses ou mais da vacina tríplice bacteriana de células inteiras DTP, que contém também *Bordetella pertussis* inativada, ou DTPa, com o componente *pertussis* acelular), uma dose de reforço da vacina dT deve ser aplicada a cada 10 anos. Para os não vacinados ou com esquema vacinal desconhecido, aplicar três doses de dT com um intervalo de 2 meses entre a primeira e a segunda dose e de 4 a 6 meses entre a segunda e a terceira dose, com reforço de dT a cada 10 anos. Aqueles com uma ou duas doses da vacina deverão completar o esquema primário de três doses. O reforço deverá ser antecipado para 5 anos em caso de ferimentos graves, gravidez ou para comunicantes de difteria.⁷

A vacina tríplice acelular do adulto (dTpa) adicionalmente protege contra a coqueluche (tosse comprida), uma doença mais grave em lactentes, especialmente nos menores de 3 meses, os quais ainda não completaram o esquema de vacinação. Para protegê-los, está disponível pelo PNI para gestantes a partir da 20^a semana, devendo ser aplicada em cada gestação.²

Tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola)

Em 2015, o Brasil recebeu o Certificado de Eliminação da rubéola em virtude da vacinação. Em relação à caxumba, há registro de surtos em países mesmo em populações vacinadas que parecem estar associados a fatores como cobertura heterogênea, menor efetividade da vacina, falha vacinal primária e secundária.⁷ Nos últimos anos, casos de sarampo têm sido relatados em todos os continentes, situação mais expressiva nos países europeus e africanos. Atualmente, no Brasil, há um novo surto principalmente nos estados da região Norte, totalizando até o momento mais de 10 mil casos confirmados.⁸ O genótipo D8 proveniente da Venezuela é o principal identificado em vista do fluxo migratório secundário à situação sociopolítica-econômica da região.⁸ Isso reforça a importância da vacinação. A tríplice viral é uma vacina de vírus vivo atenuado. Recomendam-se duas doses da vacina para sarampo, caxumba e rubéola (SCR), com intervalo mínimo de 4 semanas, para indivíduos entre 20 e 29 anos de idade e para profissionais da saúde e uma dose para adultos nascidos a partir de 1960.²

Febre amarela

Nos últimos anos, tem-se observado uma expansão da circulação do vírus da febre amarela para áreas anteriormente consideradas não endêmicas, sendo registrados casos da doença em quase todo o território nacional. Desde 1942, os casos de febre amarela têm transmissão silvestre. Pelo surto importante de febre amarela 2017/2018 (1.376 casos humanos e 483 óbitos), que afetou principalmente os estados da região Sudeste, houve expansão das áreas de recomendação da vacinação.⁹ A vacina da febre amarela é de vírus vivo atenuado. Atualmente, é recomendada em dose única nas áreas de risco de transmissão a partir dos 9 meses de idade,² administrada, pelo menos, 10 dias antes da viagem. É contraindicada para menores de 6 meses, indivíduos imunodeficientes com doenças no timo, *miastenia gravis*, gestantes, mulheres amamentando, crianças menores de 6 meses e anafilaxia a ovo.¹⁰ Os indivíduos que apresentam reação de hipersensibilidade imediata ao ovo devem ser encaminhados para o alergologista a fim de avaliar a possibilidade de administração da vacina.

Em decorrência do relato de eventos adversos graves em indivíduos idosos não vacinados (doença viscerotrópica), especialmente com mais de 70 anos, a idade \geq 60 anos é considerada uma precaução à vacina febre amarela.¹⁰ Assim, deve ser avaliado o risco-benefício da vacinação, ou seja, o risco de exposição ao vírus selvagem e o desenvolvimento da doença e o risco de eventos adversos pela vacina, mas sempre analisando as condições clínicas do paciente, que poderiam aumentar o risco de reações graves.¹

Influenza

Aproximadamente, 1,2 bilhão de pessoas apresentam risco elevado para complicações da *influenza*: 385 milhões acima de 65 anos de idade, 140 milhões de crianças e 700 milhões de crianças e adultos com doença crônica.^{11,12} A vacinação anual contra *influenza* é uma das medidas mais efetivas para a prevenção da doença grave e de suas complicações.¹²

Estão disponíveis as vacinas inativadas trivalente (SUS), que contêm duas cepas do vírus *influenza A* e uma cepa do vírus *influenza B*, e tetravalente (sistema privado), com duas cepas do vírus *influenza A* e duas cepas do B, aplicadas via intramuscular (IM).

Como o vírus sofre pequenas mutações, todo ano a composição da vacina é modificada. Deve ser administrada no outono, antes do inverno, que compreende o período de pico da doença. Nas Campanhas Nacionais de Vacinação contra Influenza, os seguintes grupos prioritários recebem a vacina: idosos, crianças de 6 meses a 4 anos, trabalhadores da saúde, professores, indígenas, gestantes, puérperas (até 45 dias após o parto), pessoas privadas de liberdade, funcionários do sistema prisional e portadores de doenças crônicas.¹²

Apesar da menor resposta de anticorpos em pacientes imunossuprimidos, a vacinação contra *influenza* demonstrou redução de mortalidade e internações por pneumonia.^{1,12} Em geral, as vacinas *influenza* são bem toleradas, constituindo o evento adverso mais comum a dor no local da injeção. Um risco ligeiramente aumentado de síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi associado à vacina *influenza* inativada, mas não foram encontradas evidências de que as vacinas *influenza* atualmente em uso causem eventos sistêmicos graves, como a SGB. O desenvolvimento da SGB até 6 semanas após a administração da vacina *influenza* representa uma precaução para doses adicionais, ou seja, deve-se realizar avaliação médica criteriosa sobre o benefício e o risco da vacinação (Grohskopf LA CDC).

Trata-se de uma vacina segura para pacientes com alergia a ovo, visto a concentração de proteína do ovo ser baixa (inferior a 1,2 µg/ml). Assim, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) e a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) recomendam que os pacientes com anafilaxia ao ovo recebam a vacina *influenza* e permaneçam em observação por 30 a 60 min.¹³

Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente

O PNI disponibiliza a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23) para indivíduos de 60 anos ou mais que vivem em instituições fechadas (casas geriátricas, casas de repouso, asilos, hospitais), povos indígenas, e, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), está disponível também para indivíduos com doenças crônicas, como cardiopatias, nefropatias, hemodiálise, síndrome nefrótica, diabetes melito, pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou leve, transplantados, HIV/AIDS, asplenia anatômica ou funcional etc. São administradas duas doses IM com intervalo de 5 anos.¹⁴ Em casos de esplenectomia eletiva, deve-se aplicar a vacina \geq 2 semanas antes da cirurgia; quando não programada, aplicar preferencialmente após \geq 2 semanas, porque esse intervalo resulta em maiores títulos de anticorpos funcionais em comparação a períodos mais curtos antes ou após a cirurgia. Em casos de imunossupressão, aplicar, se possível, a vacina \geq 2 semanas antes do tratamento.¹⁴

Hepatite A

A vacina da hepatite A está disponível nos CRIE para grupos de risco, como hepatopatas crônicos, portadores crônicos do HBV, coagulopatias, pacientes com HIV/AIDS, imunodepressão etc.¹⁴ Trata-se de uma vacina inativada que deve ser aplicada IM em um esquema de duas doses, com intervalo de 6 meses.¹⁴

No Brasil, houve um aumento significativo de casos de hepatite A (de 1.206 casos em 2016 para 2.086 em 2017), em homens de 20 a 39 anos, mais expressivo no município de São Paulo, onde, até o final do ano de 2017, foram registrados 786 casos (em 2016 média de 5 casos/mês), 80% deles em indivíduos do sexo masculino e 40% relacionados com aquisição via sexual.¹⁵ Pelo aumento de casos registrado na capital paulista, principalmente em homens que fazem sexo com homens (HSH) por prática sexual oral/anal, a Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo passou a disponibilizar gratuitamente a vacina para HSH, gays, trans e travestis nos Centros de Referência em DST/AIDS e nos CRIE.¹⁵

Vacinas disponíveis na rede privada

Herpes-zóster

Causado pela reativação do vírus varicela-zóster, refere-se à infecção cujo risco de emergência aumenta com a idade, ocorrendo em 20 a 25% dos indivíduos com mais de 60 anos. Nesse grupo etário, neuralgia pós-herpética é mais frequente, com dor relacionada com a doença podendo persistir por meses a anos.¹

A vacina é composta por vírus vivo atenuado, com esquema em dose única, devendo ser evitada para indivíduos imunossuprimidos. Tem indicação para aqueles com idade superior a 60 anos, mesmo os que já apresentaram episódio anterior de zóster, e está licenciada a partir dos 50 anos, podendo ser aplicada a partir dessa idade conforme a avaliação médica. Se ocorrência de quadro agudo de zóster, aguardar no mínimo 6 meses e preferencialmente 1 ano para a vacinação.¹

Papilomavírus humano

Vacina recombinante, é produzida a partir das proteínas estruturais (L1) da superfície do HPV, que se agrupam formando partículas semelhantes aos vírus, os VLP (*virus-like particle*), mas sem o DNA viral. Há duas vacinas disponíveis no Brasil: papilomavírus humano (HPV) tetravalente, que contém os VLP dos tipos 6, 11, 16, 18; e a HPV bivalente, composta pelos VLP dos tipos 16 e 18.¹⁶ A vacina tetravalente está indicada para a prevenção do câncer no colo do útero, nos genitais e na boca e da verruga genital. Pode ser aplicada a partir dos 9 anos de idade, até os 45 anos para mulheres e até 26 anos para homens.¹⁷

Mesmo se o indivíduo tiver infecção por um tipo do HPV, pode ficar protegido contra os outros tipos contidos na vacina. São três doses, com intervalo de 1 a 2 meses entre a primeira e a segunda e de 6 meses entre a primeira e a terceira. A vacina bivalente está indicada apenas para meninas a partir dos 10 anos e mulheres para a prevenção de lesões genitais pré-malignas e câncer cervical, sem limite de idade. Pelo PNI, a vacina tetravalente é oferecida nos postos de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) apenas para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos, em um esquema de duas doses com intervalo de 6 meses.

Para outras faixas etárias, está disponível apenas no sistema privado, e, nos CRIE, para pacientes de 9 a 26 anos vivendo com HIV/AIDS, transplantados de medula óssea e de órgãos sólidos e pacientes oncológicos.¹⁸ Recentemente, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou a ampliação da faixa etária de administração da vacina HPV nonavalente, HPV 9v, para homens até os 45 anos, conferindo proteção contra cinco tipos adicionais do HPV- 31,33, 45, 52 e 58, contudo ainda está indisponível no meio médico.

Pneumocócica conjugada 13-valente

É recomendada para adultos > 50 anos e para indivíduos com doenças crônicas e imunodeprimidos.^{1,19} Idosos não vacinados e imunocompetentes devem receber uma dose de pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) e, após 1 ano, uma dose de VPP23, repetida após 5 anos. A dose de VPP23 deve ser administrada \geq 8 semanas após a PCV13 para adultos e idosos imunodeficientes, com asplenia anatômica ou funcional, implante coclear e fístula do líquido cefalorraquidiano.¹⁹

Se o indivíduo recebeu previamente uma dose da VPP23, uma dose de PCV13 deve ser administrada com intervalo \geq 1 ano. A segunda dose de VPP23 deve ser administrada 12 meses após a PCV13 e 5 anos após a primeira dose da VPP23.¹⁹

Outras vacinas são recomendadas pelas sociedades científicas (além das supracitadas e as do calendário regular), como hepatite A, varicela (se adulto suscetível), meningocócica ACWY ou C conjugada, vacina meningocócica B recombinante (adultos); *influenza* tetravalente, e dengue (licenciada até os 45 anos e se infecção prévia).

VACINAÇÃO NO IMUNOCOMPROMETIDO

Os pacientes com condições especiais de saúde podem receber no CRIE outras vacinas não contempladas no calendário regular, reduzindo a chance de adquirirem infecções às quais são mais suscetíveis ou que poderiam agravar sua doença de base, como renal crônico, hepatopata, diabético e imunocomprometidos.¹⁴ Neste tópico, será discutida a vacinação para os grupos HIV/AIDS, imunodepressão terapêutica e transplante.

Pacientes vivendo com HIV/AIDS

A infecção pelo HIV, em virtude do estado de imunossupressão, é um fator de risco para morbidade e mortalidade causada por um número de infecções geralmente passíveis de prevenção pela imunização. As vacinas tendem a ser menos imunogênicas, e a resposta menos duradoura no contexto da infecção pelo HIV. Em geral, as vacinas são mais imunogênicas quando administradas precocemente na infecção, antes do declínio na contagem de células CD4, ou após reconstituição imune e supressão virológica com terapia antirretroviral (TARV).²⁰⁻²²

As vacinas inativadas são seguras e indicadas para indivíduos infectados pelo HIV. Vacinas vivas atenuadas não devem ser administradas a pessoas com HIV sintomáticas ou com linfócitos T CD4 < 200 células/mm³ ou porcentagem de células CD4 < 15%, pelo risco de eventos adversos graves e pela possibilidade de resposta imunológica inadequada (Tabela 52.3).^{14,23}

Vacinação em pacientes com câncer e outras imunossupressões

Na imunodepressão secundária à quimioterapia, à radioterapia, à corticoterapia ou ao câncer, a duração da condição de imunodepressão e o histórico vacinal são importantes para a orientação sobre a imunização.¹⁴

Quanto maior o grau de imunossupressão, menor a probabilidade de o paciente responder à vacinação, por isso, quando as vacinas inativadas são aplicadas durante o período de imunossupressão, como quimioterapia, radioterapia ou corticoterapia, pode ser necessário repeti-las após o tratamento para assegurar uma resposta imune adequada (ver Tabela 52.3).^{14,21}

Tabela 52.3 Esquema de vacinação recomendado pelo Ministério da Saúde para adultos/idosos imunocomprometidos.

Vacinas recomendadas	HIV/AIDS	Uso de terapia imunossupressora	Transplante de órgãos sólidos	Transplante de células-tronco hematopoéticas
Hepatite B	Quatro doses dobradas 0, 1, 2 e 6 meses	Quatro doses dobradas 0, 1, 2 e 6 meses	Quatro doses dobradas 0, 1, 2 e 6 meses	Sem ISS: 3 doses (0, 1, 6 meses) Com ISS: 4 doses dobradas (0, 1, 2, 6 meses)
Hepatite A	Duas doses (0, 6 meses)	Duas doses (0, 6 meses)	Duas doses (0, 6 meses)	Duas doses (0, 6 meses)
dT	Três doses (0, 2, 4 a 6 meses), com reforço a	Três doses (0, 2, 4 a 6 meses), com reforço a cada 10 anos	Três doses (0, 2, 4 a 6 meses), com reforço a cada 10 anos	Três doses, sendo uma dose dTpa (0, 2, 4 meses)

	cada 10 anos	10 anos		Reforço a cada 10 anos com dT
Pneumocócica polissacarídica 23V	Duas doses (0, 5 anos)	Duas doses (0, 5 anos)	Duas doses (0, 5 anos)	Duas doses (0, 5 anos)
VIP	NR	NR	NR	Três doses (0, 2, 4 meses)
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	NR	NR	NR	Três doses (0, 2, 4 meses)
Meningocócica C conjugada	Duas doses (0, 2 meses) Dose de reforço após 5 anos	Duas doses (0, 2 meses) Dose de reforço após 5 anos, se ISS	Duas doses (0, 2 meses) Dose de reforço após 5 anos	Duas doses (0, 2 meses) Dose de reforço após 5 anos, se ISS
<i>Influenza</i>	Uma dose anual	Uma dose anual	Uma dose anual	Uma dose anual
HPV	Três doses (0 a 1 e 2 a 6 meses) ^a	NR	Três doses (0 a 1 e 2 a 6 meses) ^a	Três doses (0 a 1 e 2 a 6 meses) ^a
SCR	Duas doses (0, 1 a 2 meses) ^b	NR	NR ^d	Duas doses (0, 1 a 2 meses) ^e
Varicela	Duas doses (0, 1 mês) ^c	NR	Duas doses (0, 1 mês) ^{c,d}	Duas doses (0, 1 a 2 meses) ^e
Febre amarela	Dose única ²	NR	NR ^d	Uma dose ^e

^a Disponível nos CRIE para pacientes (mulheres e homens) de 9 a 26 anos.

^b Contraindicação se sintomático ou se linfócito T CD4 < 200 células/ml.

^c Para suscetíveis.

^d Antes do transplante. Contraindicada após o transplante.

^e Após 24 meses do transplante, desde que não apresente a doença do enxerto contra o hospedeiro e esteja sem imunossupressor.

VIP: pôlio inativada; HPV: papilomavírus humano; SCR: tríplice viral; NR: não recomendada; ISS: imunossupressão.

Dessa forma, é preferível que esses pacientes recebam as vacinas antes ou após o tratamento imunossupressor, como se segue:

- Antes do tratamento: as vacinas inativadas devem ser administradas ≥ 2 semanas antes da imunossupressão e as vacinas de vírus vivo atenuado ≥ 4 semanas antes do tratamento^{14,21}
- Durante o tratamento: as vacinas vivas atenuadas são contraindicadas. As vacinas inativadas devem ser geralmente evitadas durante a terapia imunossupressora pela resposta imune menor. No entanto, a vacina *influenza* inativada pode ser administrada no paciente estável para a proteção contra cepas sazonais circulantes de *influenza*
- Após o tratamento: as vacinas inativadas e vivas atenuadas estão indicadas quando a doença maligna estiver em remissão e após 3 meses da suspensão da quimioterapia, radioterapia; naqueles que receberam anticorpo monoclonal anticélula B (rituximabe), devem-se aguardar pelo menos 6 meses para a administração de vacinas.²¹

Vacinação no transplantado de órgão sólido

Pré-transplante

Em geral, os candidatos a transplante de órgãos sólidos precisam aguardar longos períodos até que um doador adequado esteja disponível. Nesse tempo de espera, o esquema vacinal deve ser atualizado. Como a imunogenicidade da vacina é frequentemente diminuída na doença avançada, os candidatos a transplante devem ser imunizados o mais cedo possível. Além disso, as vacinas vivas atenuadas são contraindicadas após o transplante, devendo ser administradas 4 semanas antes do transplante.²⁵

Pós-transplante

Recomenda-se iniciar a vacinação 3 a 6 meses após o transplante, uma vez atingidos os níveis de imunossupressão de manutenção. Uma exceção refere-se à vacina *influenza* durante o período sazonal, que pode ser administrada precocemente 1 mês após o transplante. As vacinas vivas atenuadas são contraindicadas (ver Tabela 52.3).^{14,21}

Vacinação no transplante de células-tronco hematopoéticas (medula óssea)

No transplante autólogo, o doador e o receptor são a mesma pessoa. No transplante alógênico, seleciona-se um doador a partir da compatibilidade de抗ígenos do sistema HLA humano com o receptor.^{14,21}

O doador deve estar em dia com as vacinas recomendadas rotineiramente com base na idade e no histórico de vacinação e de exposição. Não há um esquema específico para doadores em geral, no entanto não devem receber vacinas vivas atenuadas nas 4 semanas que antecedem a doação.^{14,21}

Antes do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), caso o candidato tenha recebido vacina viva atenuada, devem-se aguardar, pelo menos, 4 semanas para o transplante.¹⁴

Tanto no TCTH autólogo quanto alógenico, perde-se a imunidade protetora no pós-transplante. Por isso, esses pacientes devem ser revacinados. As vacinas de vírus vivos não devem ser administradas durante os primeiros 24 meses após o TCTH e até 1 ano após a suspensão da imunossupressão. No entanto, a vacina tríplice viral pode ser administrada após 12 meses do transplante (desde que esteja há 1 ano sem imunossupressão; ver Tabela 52.3).¹⁴

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia; Sociedade Brasileira de Imunizações. (Brasil). Geriatria: Guia de Vacinação. Rio de Janeiro: Magic RM; 2016. 39 p. Disponível em: <https://sbim.org.br/publicacoes/guias/71-guia-de-vacinacao-geriatria-2014-2015-sbim-e-sbgg>. Acesso em: 1 dez. 2018.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação 2018. 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/11/Calendario-de-Vacinacao-2018.pdf>. Acesso em: 5 dez. 2018.
3. World Health Organization (WHO) (Suíça). Global hepatitis report 2017. Genebra: [s.n.], 2017. 1-71 p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=16F0664C1EC412147E3F99604FE78D98?sequence=1>. Acesso em: 5 dez. 2018.
4. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Recommendations and Reports, [S.L.]. 2018;67(1):1-31. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6701a1.htm>. Acesso em: 5 dez. 2018.
5. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Hepatites virais 2018. Boletim epidemiológico. 2018;49:1-69.
6. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. (Brasil). Situação epidemiológica do tétano acidental no Brasil, 2007-2016. [S.I.]: Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis/DEVIT/SVS/MS, 2018. v. 49. p. 1-15. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/junho/11/2017-041-Tetano-publicacao.pdf>. Acesso em: 5 dez. 2018.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. 2. ed. Brasília: [s.n.]; 2017. p. 164-74. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-unico-2017.pdf>. Acesso em: 5 dez. 2018.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Situação do Sarampo no Brasil – 2018. Informe n. 33. 6 dezembro de 2018.
9. Ministério da Saúde. Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela Brasil – 2018/2018. Informe número 27. Disponível em: portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/outubro/08/Informe-FA.pdf.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine Recommendations. 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/yellowfever/vaccine/vaccine-recommendations.html>. Acesso em: 5 dez. 2018.
11. World Health Organization. Media centre. Influenza (seasonal). Fact sheet. November 2016 [Internet]. 2018 [atualizado 2018Jan]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral da Epidemiologia em Serviços. Informe Técnico: 20ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília: [s.n.]; 2018. 43 p. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/18/Informe-Cp-Influenza---01-03-2018-Word-final-28.03.18%20final.pdf>>. Acesso em: 5 dez. 2018.
13. Brasil. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM). Parecer técnico ASBAI e SBIM sobre a Vacina Influenza em alérgicos a ovo – abril de 2016. 2016. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/2016-04-21_parecer_vacina_influenza_x_alergia_ovo-final-2.pdf>. Acesso em: 5 dez. 2018.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, 2014. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/-01VACINA/manual_crie_.pdf.
15. São Paulo. Prefeitura Municipal de São Paulo. Vacina Hepatite A. 2018. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/doencas_e_agravos/index.php?p=257776. Acesso em: 5 dez. 2018.
16. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological record. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. 2014;89:465-92.
17. Food and Drug Administration. US Department of Health and Human Services. FDA News Release. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. Disponível em: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm622715.htm>. Acesso em: 21 dez. 2018.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations, Scenarios and Q&As for Healthcare Professionals about PCV13 for Adults. 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/PCV13-adults.html>. Acesso em: 5 dez. 2018.
19. Titanji K, Milito A, Cagigi A. Loss of memory B cells impairs maintenance of long-term serologic memory during HIV-1 infection. 2006. [online] Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/108/5/1580.long?sso-checked=true>. Acesso em: 29 nov. 2018.
20. Rubin L, Levin M, Ljungman P, Davies E, Avery R, Tomblin M et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. 2014. [online] Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/58/3/309/340555>. Acesso em: 29 nov. 2018.
21. Aberg J, Gallant J, Ghanem K, Emmanuel P, Zingman B, Horberg M. Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected With HIV: 2013 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2014. [online] Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/58/1/1/374682>. Acesso em: 29 nov. 2018.
22. Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Informe Técnico: Atualização para a Profilaxia Pós-Exposição de Caxumba – julho de 2017.
23. HIV/AIDS. Guia de Imunização SBIm/SBI 2016/17 – PDF. [online]. Disponível em: <https://sbim.org.br/publicacoes/guias/567-guia-de-imunizacao-sbim-sbi-hiv-aids-2016-2017>. Acesso em: 29 nov. 2018.

Parte 7

Hematologia e Oncologia

Dante Escórcio Tavares Silva + Vinícius Molla

INTRODUÇÃO

Define-se anemia como uma redução na massa de hemácias circulantes: valores de hemoglobina < 12 g/dl ou hematócrito < 36% em mulheres e hemoglobina < 14 g/dl ou hematócrito < 41% em homens são os mais aceitos. Entidade clínica muito ampla com diferentes etiologias, a anemia ocorre por redução na produção de hemácias, hemólise exacerbada ou hemorragia.

QUADRO CLÍNICO

As anemias podem cursar com diferentes sinais e sintomas, e sua gravidade variar de acordo com os parâmetros mensurados, a velocidade de instalação e a ocorrência de comorbidades. Palidez cutânea, tontura, fraqueza, taquicardia, hipotensão, sonolência, cefaleia e dores nos membros inferiores constituem algumas das manifestações mais comuns. Queilite angular, glossite atrófica, unhas quebradiças, dispneia e mesmo insuficiência cardíaca também podem ocorrer em casos mais graves. A maior parte dos pacientes com anemia é assintomática, visto que o quadro tem instalação lenta e os pacientes podem apresentar alterações discretas de hemoglobina e hematócrito.

DIAGNÓSTICO

A seguir, são apresentados os principais exames para diagnosticar a anemia e ajudar a definir a etiologia (Figura 53.1). A Tabela 53.1 apresenta os valores de referência para cada exame apontado.

Hemoglobina e hematócrito

O exame da hemoglobina consiste em averiguar a concentração em massa da hemoglobina no sangue (em g/dl). Já o hematócrito mostra o percentual de espaço no sangue ocupado por hemácias (em %).

Eritrócitos/hemácias

Contagem numérica de células por volume de sangue (em milhões de células por μl). Apesar de menos utilizado que a hemoglobina e o hematócrito para diagnóstico de anemia, pode ser útil para diferenciar anemias ferroprivas (contagem baixa) de talassemias (contagem normal).

Volume corpuscular médio

Tamanho médio das hemácias, é expresso em fentolitros (f ℓ). Valores normais variam entre 80 e 96 f ℓ . Volume corpuscular médio (VCM) menor que 80 f ℓ evidencia hemácias microcíticas, e maior que 96 f ℓ indica hemácias macrocíticas.

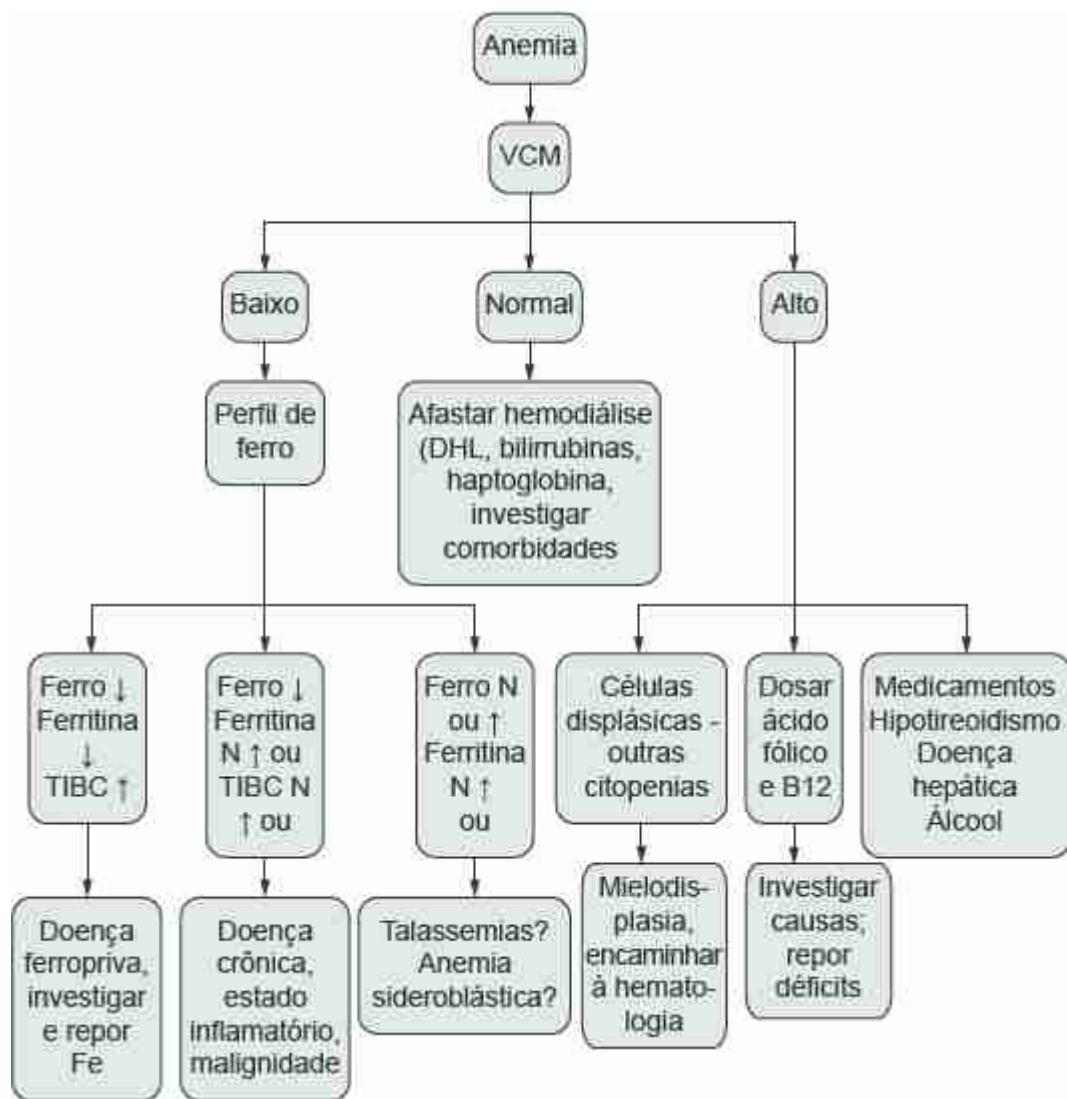


Figura 53.1 Algoritmo para diagnóstico da anemia. VCM: volume corpuscular médio; DHL: lactato desidrogenase; TIBC: capacidade total de ligação ao ferro.

Tabela 53.1 Valores de referência para exames diagnósticos e complementares de anemia.

Exames	Homens	Mulheres
Hemoglobina (g/dL)	14 a 17,5	12 a 15,3
Hematócrito (%)	42 a 50	36 a 45
Eritróцитos (milhões de unidades/ μ L)	4,5 a 5,9	4,1 a 5,1
VCM (fL)	80 a 96	80 a 96
HCM (pg)	28 a 33	28 a 33
CHCM (g/dL)	33 a 36	33 a 36
RDW (%)	12 a 15	12 a 15
Contagem de reticulócitos (células/ μ L)	20.000 a 110.000	20.000 a 110.000
Percentual de reticulócitos (%)	1,6 ± 0,5	1,4 ± 0,5

Hemoglobina corpuscular média e concentração de hemoglobina corpuscular média

A hemoglobina corpuscular média (HCM) examina o conteúdo médio de hemoglobina em cada hemácia, em picogramas. E a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) mostra a concentração média de hemoglobina em cada hemácia (em g/dl), podendo estar aumentada na esferocitose.

Índice de anisocitose eritrocitária

Refere-se à variabilidade no tamanho das hemácias. Quando o índice de anisocitose eritrocitária (RDW) está elevado, sugere quantidade aumentada de células jovens, o que pode ser indicador indireto de resposta medular ao déficit de hemácias. Tende a ser normal em talassemias e aumentado em anemias ferroprivas.

Contagem de reticulócitos

Dada em valores absolutos ou em percentual de células vermelhas imaturas na corrente sanguínea, compreende uma maneira de avaliar a resposta da medula óssea a um cenário de anemia, uma vez que uma medula funcionante tende a aumentar a produção de células, elevando a contagem de reticulócitos.

Não faz parte do hemograma e deve ser solicitada em separado sempre que houver suspeita clínica de anemia. Trata-se de exame fundamental na investigação de qualquer causa de anemia. Conforme explicado mais adiante, é capaz de guiar a investigação a partir da constatação de anemia hiperproliferativas (reticulócitos aumentados) ou hipoproliferativas (reticulócitos diminuídos).

TIPOS

Anemias microcíticas

A causa mais comum refere-se à anemia por deficiência de ferro, inicialmente manifestada como normocítica. No adulto, costuma estar associada a hemorragias crônicas (p. ex., trato gastrintestinal ou perdas menstruais), o que mostra a importância de sempre investigar a etiologia da fonte do sangramento [endoscopia, colonoscopia ou ultrassonografia (US) transvaginal].

Outras causas de anemia microcítica incluem talassemias, anemia sideroblástica e de doença crônica (a última também podendo ter manifestação normocítica).

A investigação de anemias microcíticas começa pelo estudo do perfil de ferro, devendo-se dosar ferro, ferritina e TS. Caso não possa ser diretamente dosado, o índice de saturação da transferrina (IST) pode ser estimado por meio da fórmula: ferro/transferrina × 0,71. A ferritina é o marcador mais fidedigno dos estoques de ferro – valores abaixo de 20 ng para homens e abaixo de 10 ng para mulheres indicam baixas reservas de ferro corporal –, contudo também constitui um marcador de inflamação de fase aguda, podendo estar falsamente elevado nessas situações. Saturação de transferrina < 15% também sugere feropenia.

Talassemias nas formas alfa e beta *minor* também são causas de anemia microcítica, porém com estoques normais de ferro. Ainda que raras, são mais comuns em pessoas com ascendência mediterrânea, situação especialmente frequente na cidade de São Paulo. Formas beta do traço talassêmico (beta-talassemia menor) podem ser identificadas na eletroforese de hemoglobina, enquanto formas alfa dependem de provas moleculares para confirmação diagnóstica.

A anemia de doença crônica também pode se manifestar como microcítica, quando demonstrar ferro e transferrina séricos baixos, porém uma ferritina normal ou elevada, o que a diferencia da anemia por deficiência de ferro. Entretanto, a maior parte dos pacientes com anemia por doença crônica terá um VCM e uma HCM dentro dos valores de referência. Outro parâmetro utilizado para essa diferenciação refere-se ao receptor solúvel da transferrina, que estará elevado na anemia ferropriva e normal na doença crônica. Na Tabela 53.2, é possível observar uma comparação dos exames na anemia ferropriva, na anemia de doença crônica e na associação de ambas.

Anemias normocíticas

A principal causa de anemia normocítica são as doenças crônicas e o estado inflamatório sistêmico, além de neoplasias, fármacos e hospitalizações prolongadas. A doença renal crônica representa uma das grandes causas de anemia de doença crônica, sendo multifatorial.

O tratamento das doenças de base e a resolução/diminuição do estado inflamatório podem contribuir para a melhora ou, em alguns casos, resolução do quadro anêmico. Também pode haver anemia normocítica quando da concomitância de fatores que provoquem, respectivamente, macrocitose e microcitose (p. ex., carência combinada de vitamina B₁₂ e ferro).

Anemias macrocíticas

Suas principais causas são doença hepática, alcoolismo, deficiência de vitamina B₁₂, deficiência de ácido fólico e mielodisplasia. Faz-se necessário descartar o uso de álcool ou de fármacos que provocam anemia e macrocitose antes de ampliar a investigação.

Devem-se dosar as concentrações séricas de ácido fólico e vitamina B₁₂, cujas carências são causas comuns de anemia macrocítica. Há associação da deficiência de ambas com síndromes disabsortivas, fatores dietéticos e doenças autoimunes, fatores desencadeantes para os quais o clínico precisa se atentar.

As dosagens de ácido metilmalônico e de homocisteína podem auxiliar o diagnóstico, ambos estando elevados na deficiência de B₁₂, mas apenas a homocisteína na deficiência de ácido fólico. Hidroxiureia, metotrexato, zidovudina, trimetropim e 5-fluo-racila são alguns dos medicamentos mais associados a essa condição.

Anemias hiperproliferativas e hipoproliferativas

Outra divisão das anemias refere-se ao número de reticulócitos: quando a contagem é baixa, trata-se de anemia hipoproliferativa, sua causa mais comum (p. ex., anemias por carências); já quando elevada, configura anemia hiperproliferativa [p. ex., anemia secundária, hemorragia aguda e anemia hemolítica imune (AHI) ou não imune].

As anemias hemolíticas não imunes podem ser divididas em doença da membrana (como esferocitose e eliptocitose), deficiência enzimática (G6 PD e piruvato quinase) e hemoglobinopatias (anemia falciforme e talassemia). Outras causas de anemia hemolítica são o hiperesplenismo e a hemoglobina paroxística noturna.

Classicamente, o teste da antiglobulina direta resulta positivo quando se trata das AHI, grupo do qual fazem parte AHI a quente, AHI a frio, AHI mista, AHI por fármaco, doença da crioglutinina primária, síndrome da crioglutinina e hemoglobinúria paroxística a frio.

Tabela 53.2 Alterações mais comuns no perfil de ferro.

Anemia	Ferro sérico	Ferritina	Transferrina	Saturação de transferrina	sTfR
Anemia ferropriva	↓	↓	↑	↓	↑
Anemia de doença crônica	↓	↑ ou N	↓ ou N	↓	N
Anemia ferropriva + anemia de doença crônica	↓	↓ ou N	↓	↓	↑ ou N

sTfR: receptor solúvel de transferrina; N: normal; ↓: valores diminuídos; ↑: valores aumentados.

Os exames complementares para diagnóstico consistem em:

- Iniciais:
 - Hemograma (com visualização de esfregaço de sangue periférico)
 - Contagem de reticulócitos
- Anemias hiperproliferativas:
 - DHL, bilirrubinas e haptoglobina
 - Teste da antiglobulina direta (Coombs direto) e eluato para diferenciação entre anemia hemolítica imune e não imune
 - US de abdome para investigação de hiperesplenismo
 - Curva de fragilidade osmótica para investigação de doença de membrana
 - Dosagem de G6 PD e piruvato quinase para investigação de doença de enzima
 - Eletroforese de hemoglobina para investigação de hemoglobinopatias
 - Pesquisa de clone HPN, usada apenas em casos selecionados
- Anemias hipoproliferativas:
 - Ferro, ferritina e saturação de transferrina (TS); o receptor solúvel da transferrina pode ser solicitado em casos selecionados
 - Vitamina B₁₂ e ácido fólico (ácido metilmalônico e homocisteína)
 - Endoscopia digestiva alta, colonoscopia e US transvaginal para investigação etiológica.

TRATAMENTO

Anemia ferropriva

Tratamento oral

A dose terapêutica é de ao menos 120 mg/dia de ferro elementar. Efeitos adversos comuns ao tratamento, sobretudo com sulfato ferroso (formulação mais acessível), incluem epigastralgia, náuseas e alterações no paladar. O ferro oral deve ser administrado longe das refeições, preferencialmente com suco cítrico. Em geral, o tratamento dura 6 meses. Na Tabela 53.3, estão representadas as principais formulações de ferro oral.

Tratamento intravenoso

Para pacientes com necessidade de reposição imediata de ferro, intolerância à terapia oral ou má-absorção, pode-se lançar mão de reposição intravenosa de ferro, sendo o composto mais comum o sacarato de hidróxido férreo 100 mg de ferro injetável, frasco-ampola de 5 mL. A fórmula para cálculo da dose total intravenosa de ferro a ser administrada consiste em:

$$\text{Ferro (mg)} = (\text{Hb desejada conforme sexo e idade do paciente} - \text{Hb atual em g/dL}) \times \text{peso corporal (kg)} \times 2,4 + 500 \text{ mg}$$

A infusão deve ser lenta, por 30 min, de 1 a 3 vezes/semana, com intervalos mínimos de 2 dias e sem ultrapassar 300 mg por dose. Após a normalização de hemoglobina com a reposição de ferro, recomenda-se manter o tratamento por 3 a 6 meses para a restauração dos estoques corporais.

Tabela 53.3 Principais formulações de sal de ferro.

Composto	Massa do sal de ferro por comprimido	Massa de ferro elementar por comprimido
Sulfato ferroso	300 mg	40 a 60 mg
Fumarato ferroso	200 mg	30 a 60 mg
Gliconato ferroso	300 mg	36 mg
Ferripolimaltose	333 mg	100 mg
Ferro quelato glicinato	150 a 300 mg	30 a 100 mg

Outro medicamento que pode ser usado para a suplementação é a carboximaltose férrea 50 mg/mL, frasco-ampola de 10 mL.

O cálculo da reposição baseia-se no nível de hemoglobina e peso, de acordo com Tabela 53.4. O tempo de administração é de 15 min, sem ultrapassar mais 1.000 mg por aplicação, com o intervalo entre as aplicações de no mínimo 7 dias.

Anemia por deficiência de vitamina B₁₂

- Adultos assintomáticos: 1.000 µg de vitamina B₁₂, intramuscular, 1 ampola por semana, até correção da deficiência (habitualmente leva de 6 a 8 semanas). Para casos com indicação de reposição por toda a vida (anemia perniciosa), 1 vez ao mês (cianocobalamina) ou 1 vez a cada 2 meses (hidroxicobalamina). A dose oral de 1.000 µg, 1 vez/dia, é igualmente efetiva
- Adultos sintomáticos: 1.000 µg de vitamina B₁₂ em dias alternados, por 2 semanas, seguido de 1 vez ao mês (cianocobalamina) ou 1 vez a cada 2 meses (hidroxicobalamina). As formulações de cianocobalamina estão listadas na Tabela 53.5.

Anemia por deficiência de ácido fólico

Administrar 1 comprimido de 5 mg via oral, diariamente, até a normalização da anemia.

Necessidade transfusional

Ainda que em um cenário ambulatorial, há pacientes que se apresentam muito sintomáticos e necessitam ser referenciados a serviços de urgência para hemotransfusão. Dispneia em repouso ou a pequenos esforços, hipotensão, lipotimia e adinamia de instalação abrupta constituem alguns dos indícios da possível necessidade de referenciamento.

Em geral, aceita-se que muitos pacientes com hemoglobina < 7 mg/dl podem precisar de hemotransfusão (ou Hb < 9 mg/dl em caso de angina instável), embora esses valores não tenham um caráter definidor para a decisão clínica de transfundir sangue, servindo como ponto de corte sobretudo para excluir a necessidade de transfusão.

Quando encaminhar ao hematologista

A suspeita de malignidade pode ser aventada com quadros que tenham peculiaridades como progressão rápida, perda de peso, linfonodomegalias sem outras causas mais prováveis, hepatoesplenomegalia, sangramentos espontâneos, fenômenos tromboembólicos, febre sem causa definida e sudorese etc. Todo paciente com anemia e suspeita de malignidade deverá ser encaminhado ao médico hematologista para avaliação. Anemias refratárias a medidas clínicas ou acompanhadas de diminuição de outras séries do hemograma (plaquetopenia, neutropenia) também podem se beneficiar de avaliação do especialista.

Tabela 53.4 Reposição de ferro baseada no nível de hemoglobina e no peso do paciente.

Hb (g/dl)	< 70 kg	> 70 kg
< 10	1.500 mg	2.000 mg
≥ 10	1.000 mg	1.500 mg

Tabela 53.5 Formulações de cianocobalamina.

Formulações disponíveis no Brasil	Nome comercial	Posologia da vitamina B ₁₂	Modo
Cianocobalamina + tiamina + piridoxina	Citoneurin®	5.000 µg	Drágeas
Cianocobalamina + tiamina + piridoxina	Citoneurin®	5.000 µg + 100 mg + 100 mg	Injetável
Cianocobalamina	Bedozil	5.000 µg	Injetável
Hidroxicobalamina	Rubranova®	5.000 µg	Injetável

BIBLIOGRAFIA

- Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2005;107(5):1747-50.
- Beutler E, West C. Hematologic differences between African-Americans and whites: the roles of iron deficiency and alpha-thalassemia on hemoglobin levels and mean corpuscular volume. *Blood*. 2005;106(2):740.
- Camaschella C. How I manage patients with atypical microcytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;160(12).
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *NEJM*. 2015;372:1832-43.
- Davenport J. Macrocytic anemia. *Am Fam Physician*. 1996;53:155.
- De Fer T, Sateia HF. The Washington manual of outpatient internal medicine. 2. ed. Wolters Kluwer Health; 2015.
- Gomes MER, Deinum J, Timmers HJLM, Lenders JWM. Occam's razor; anaemia and orthostatic hypotension. *Lancet*. 2003;362:1282.
- Hillman R, Ault KA. Clinical approach to anemia. In: *Hematology in clinical practice*. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Hillman R, Ault KA. Normal erythropoiesis. In: *Hematology in clinical practice*. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Hung OL, Kwon NS, Cole AE, Dacpano GR, Chiang WK, Goldfrank LR. Evaluation of the physician's ability to recognize the presence or absence of anemia, fever, and jaundice. *Acad Emerg Med*. 2000;7(46).
- Koch CG, Li L, Hixon ED, Tang A, Philips SC, Blackstone EH, Henderson JM. Hospital-acquired anemia: prevalence, outcomes, and healthcare.
- Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *NEJM*. 2013;368:149-60.
- Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(10):1274-80.
- World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a who scientific group. Geneva, Switzerland; 1968.

*Artur Leite Ramires Saldanha • Maisa Rondon Campos •
Thais Mazará de Borba*

INTRODUÇÃO

Hemostasia é o processo fisiológico responsável pela formação de coágulo, objetivando parar o sangramento, seguido da lise do coágulo formado e do reparo tecidual. Para que esse complexo processo aconteça adequadamente, são necessários componentes como plaquetas, fatores de coagulação e sistema fibrinolítico. Alterações nas fases da hemostasia podem promover distúrbios hemorrágicos ou eventos trombóticos. O objetivo deste capítulo consiste em abordar os principais distúrbios da hemostasia da prática clínica.

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

A história clínica detalhada e os antecedentes de sangramento são essenciais na investigação de distúrbios da hemostasia. Deve-se questionar sobre sangramento excessivo após procedimentos cirúrgicos ou extração dentária, ocorrência de anemia ferropriva ou necessidade de hemotransfusão, características do ciclo menstrual, antecedentes patológicos de doença hepática ou renal e uso de medicações.

O relato de procedimento cirúrgico sem sangramento anormal, chamado de “desafio hemostático”, representa uma evidência valiosa para descartar coagulopatia, especialmente as hereditárias. História familiar de distúrbio da coagulação é compatível com doenças congênitas, mas vale lembrar que a hemofilia constitui uma doença ligada ao cromossomo sexual X e, portanto, transmitida pela mãe, com incidência predominante no sexo masculino. Além disso, 30% dos casos de hemofilia correspondem a novas mutações.

É necessário investigar fármacos utilizados, o tempo de uso e a última dose administrada. Medicações como antiagregantes plaquetários, anti-inflamatórios, anticoagulantes e antibióticos podem causar plaquetopenia, disfunção plaquetária, aplasia medular e coagulopatia.

As manifestações hemorrágicas podem ser subdivididas em dois grupos principais, sendo secundárias a distúrbios plaquetários ou dos fatores de coagulação. Alterações nas plaquetas são responsáveis pelos principais distúrbios da hemostasia primária. A apresentação clínica consiste em sangramento cutâneo e mucoso, e os principais achados são petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia e menorragia. A descrição típica é de um sangramento espontâneo ou logo após o trauma.

Já os pacientes com deficiência dos fatores de coagulação, congênita ou adquirida, apresentam-se tipicamente com hematomas e hemorragias em tecidos profundos, como hemartroses e hemorragia retroperitoneal. Caso a função plaquetária esteja normal, o sangramento pode ocorrer tardivamente após o trauma.

Existem diversos testes laboratoriais para avaliar os distúrbios da hemostasia primária e secundária, sendo os de triagem a contagem plaquetária, o tempo de sangramento, o tempo de protrombina TP e o tempo de tromboplastina parcial ativada TTPa.

Em geral, a contagem de plaquetas é realizada por aparelhos automatizados, embora o melhor método para avaliação de alterações no número ou na morfologia plaquetária se dê por meio da visualização direta pelo esfregaço do sangue periférico.

O tempo de sangramento é feito por meio de testes padronizados na pele, medido até o momento em que o sangramento cessa. Trata-se de um método da avaliação da hemostasia primária e mede a função plaquetária, podendo se alterar quando há plaquetopenia, doença de von Willebrand (DVW), uremia, uso de ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e nos distúrbios plaquetários hereditários. Ainda, tem um papel limitado na avaliação dos distúrbios da hemostasia pela variação das técnicas utilizadas na realização do exame, não sendo, portanto, recomendado como rotina em pré-operatório. Atualmente, esse exame pode ser substituído pelo PFA100, teste que simula *in vitro* o funcionamento da hemostasia primária *in vivo*, sinalizando, desse modo, defeitos nesse processo.

O TP é um exame laboratorial que mede o tempo que o plasma leva para coagular após exposição ao fator tecidual, avaliando a via extrínseca e a via comum da cascata de coagulação. Como o valor do TP depende do reagente usado no laboratório no qual o teste é realizado, criou-se a INR (razão normalizada internacional) como um modo de padronização da anticoagulação. O TP/INR tem significado clínico na doença hepática, na deficiência de vitamina K, na coagulação intravascular disseminada (CIVD) e na investigação de coagulopatia como deficiência hereditária de fatores como II, V, VII e X. Esse exame também serve como monitoramento do tratamento anticoagulante com antagonista da vitamina K (varfarina).

O TTPa avalia a via intrínseca e comum da coagulação, alterando-se principalmente quando da deficiência dos fatores VIII, IX, XI, XII, cininogênio de alto peso molecular e pré-calicreína e com uma sensibilidade menor que o TP para a deficiência de fatores da via comum da coagulação (fator X, V, protrombina e fibrinogênio). As principais causas de alargamento do TTPa são hemofilia, DVW, doença hepática, CIVD e síndrome do anticorpo antifosfolipídico.

ALTERAÇÕES DA HEMOSTASIA PRIMÁRIA

Trombocitopenia

Também chamada de plaquetopenia, define-se como uma contagem plaquetária abaixo de $150.000/\text{mm}^3$ e compreende um achado comum na prática clínica. Pode estar associada desde a condições benignas sem risco de vida até doenças com alta morbidade e mortalidade. Pode ser subdividida em leve (100.000 a $150.000/\text{mm}^3$), moderada (50.000 a $99.000/\text{mm}^3$) e grave ($< 50.000/\text{mm}^3$).

O risco de sangramento depende da contagem plaquetária e da causa da plaquetopenia. Em geral, sangramento espontâneo surge com plaquetas abaixo de 20.000 a $30.000/\text{mm}^3$, com possibilidade de ocorrer sangramento excessivo durante cirurgia com contagem de plaquetas abaixo de 50.000 ($100.000/\text{mm}^3$ para cirurgias neurológicas e ortopédicas). Outros fatores, como distúrbios da coagulação e alteração da função plaquetária, podem ser mais importantes na causa de sangramento do que a contagem plaquetária. Os principais mecanismos causadores de plaquetopenia são:

- Aumento da destruição plaquetária: destruição imune [púrpura trombocitopênica imune (PTI), infecções virais, quinina, sulfonamida, sais de ouro] e não imune [CIVD, púrpura trombocitopênica trombocítica (PTT), síndrome hemolítico-urêmica]
- Diminuição da produção plaquetária: leucemia aguda, leucemia linfocítica crônica (LLC), anemia aplásica, mielofibrose, mielodisplasia, deficiência nutricional (B_{12} ou ácido fólico), metástase para medula e drogas (quimioterápicos, álcool)
- Redistribuição plaquetária (esplenomegalia): hipertensão portal, linfoma não Hodgkin
- Dilucional: após reposição volêmica vigorosa ou transfusão maciça.

Púrpura trombocitopênica imune

Uma das principais causas de plaquetopenia, é causada por anticorpos contra抗ígenos plaquetários. Tem incidência de 1 a 5 a cada 100 mil adultos, afetando principalmente homens acima de 70 anos e mulheres jovens. Pode ser primária ou secundária a outras doenças, como HIV, hepatite C, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e LLC. Chama-se PTI crônica quando há persistência da doença após 12 meses do diagnóstico. A forma do adulto costuma ter curso crônico, com remissão espontânea rara.

Pacientes diagnosticados com PTI podem estar assintomáticos. É comum haver história recente de infecção viral ou até mesmo bacteriana. As principais queixas se relacionam com sangramento cutâneo e mucoso (petéquias, equimose, epistaxe, gengivorragia). Sangramento grave, como hemorragia gastrintestinal, hematúria, sangramento menstrual e hemorragia do sistema nervoso central (SNC), raramente ocorre.

O diagnóstico de PTI é de exclusão. Deve-se questionar sobre uso de medicações recentes, história de doença hepática e infecção prévia. Ao exame físico, atentar-se a sinais de hemorragia, hepatoesplenomegalia ou linfonodomegalia, os últimos direcionando para outros diagnósticos como causa de plaquetopenia secundária. É essencial excluir pseudotrombocitopenia, causada pela aglomeração de plaquetas pelo EDTA utilizado no tubo de coleta. O esfregaço de sangue periférico torna-se necessário para confirmar trombocitopenia, que pode evidenciar também a existência de macroplaquetas. Além disso, a ausência de anemia e leucopenia falam a favor de PTI. Por fim, todos os pacientes com diagnóstico de PTI devem ser testados para HIV e hepatite C, já que o tratamento dessas condições pode reverter a plaquetopenia.

Exames adicionais precisam ser solicitados conforme avaliação clínica, mas não rotineiramente para todo paciente com diagnóstico de PTI. Deve-se realizar pesquisa de *Helicobacter pylori* quando de sintomas dispépticos, função tireoidiana quando houver sintomas de hipotireoidismo ou hipertireoidismo, e autoanticorpos na presença de outros achados de LES. Pode-se avaliar a medula quando há outras citopenias, displasia de linhagens celulares, na falha de resposta terapêutica e na suspeita de outra causa de trombocitopenia. Em pacientes com mais de 60 anos, aqueles submetidos previamente a quimioterapia ou radioterapia ou pertencentes a outros grupos de risco para síndromes de falência medular, é recomendada a avaliação medular com mielograma e biopsia de medula para exclusão de diagnósticos como síndromes mielodisplásicas.

A PTI pode ser tratada ambulatoriamente ou no ambiente hospitalar. Pacientes com sangramento grave e plaquetas $< 5.000/\text{mm}^3$ devem ser internados. O tratamento da PTI é indicado após o primeiro diagnóstico no caso de sangramento clínico importante ou com contagem de plaquetas $< 20.000/\text{mm}^3$ mesmo na ausência de sangramento. Geralmente, pacientes com contagem plaquetária acima de $30.000/\text{mm}^3$ não necessitam de tratamento medicamentoso e podem ser mantidos em observação, exceto se pertencerem a algum grupo de risco para sangramento grave (sangramento prévio com níveis mais elevados de plaquetas, uso de antiagregantes e anticoagulantes, alto risco de queda, história de úlcera péptica). O objetivo do tratamento consiste em fornecer um nível de plaquetas seguro, que evite sangramento clinicamente importante.

Os pacientes sem sangramento grave devem ser tratados preferencialmente com glicocorticoides. Os regimes mais usados são pulsoterapia com dexametasona 40 mg/dia durante 4 dias, podendo-se repetir a cada 28 dias conforme a necessidade; e prednisona 1 mg/kg/dia durante 1 a 2 semanas, com redução gradual. Não há consenso quanto à duração do tratamento com prednisona, no entanto a redução e a descontinuação da corticoterapia são em geral realizadas entre 8 e 10 semanas. A resposta inicial com corticoterapia se dá entre 2 e 5 dias, e a contagem plaquetária geralmente normaliza em torno de 2 semanas. Caso o paciente não responda ao corticosteroide ou apresente recidiva após o desmame, pode-se realizar tratamento de segunda linha com imunoglobulina, rituximabe, esplenectomia e agonistas do receptor da trombopoetina. Outras opções em pacientes que não toleram corticosteroide ou imunoglobulina são ciclosporina, azatioprina e micofenolato.

Pacientes com sangramento grave (hemorragia gastrintestinal, sangramento do SNC) e plaquetas < 30.000 devem ser tratados com imunoglobulina 1 g/kg durante 2 dias (ou 0,4 kg/dia durante 5 dias) em associação à pulsoterapia com metilprednisolona 1 g durante 3 dias associada ou não a transfusão de plaquetas e agonista do receptor de trombopoetina (romiplostin, eltrombopag).

Púrpura trombocitopênica trombótica

Doença rara, mas que ameaça a vida, pertence ao grupo das microangiopatias trombóticas. Pode ser congênita ou adquirida, causada pela deficiência da ADAMTS 13, uma protease responsável pela clivagem dos multímeros do fator de von Willebrand (FvW). Com a liberação dos multímeros na circulação, há agregação plaquetária e formação de trombos compostos por plaquetas e multímeros do FvW. Esse processo provoca consumo de plaquetas, trombose microvascular e hemólise mecânica das hemácias.

A formação de trombos na microcirculação é responsável pelo surgimento do quadro clínico da PTT, composto pela pêntade: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, sintomas neurológicos, disfunção renal e febre. No entanto, o diagnóstico deve ser levantado somente quando houver anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia sem outra causa justificável, já que a ocorrência de todos os sintomas é rara e pelo fato de se tratar de uma doença altamente letal caso não tratada adequadamente.

Os achados laboratoriais encontrados na PTT são anemia, esquizócitos e microesferócitos, leucocitose, trombocitopenia, aumento de reticulócitos, bilirrubina indireta e desidrogenase láctica (DHL), redução da haptoglobina e hemoglobinúria. TP, TTPa e fibrinogênio estão normais, diferentemente da CIVD. O teste de Coombs direto mostra-se negativo.

Os principais diagnósticos diferenciais da PTT são a síndrome hemolítico-urêmica (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal aguda, geralmente secundária a infecção por *Shigella* ou *Escherichia coli*), CIVD, síndrome HELLP e síndrome de Evans (anemia hemolítica autoimune e PTI).

O tratamento da PTT é realizado com a plasmaférrese, que tem os objetivos de repor a ADAMTS 13, retirar os multímeros do FvW do plasma e retirar o inibidor da ADAMTS 13 nos casos de PTT adquirida. Os pacientes devem receber transfusão com plasma fresco congelado até que a plasmaférrese seja providenciada. A corticoterapia também tem papel validado nos casos de PTT adquirida, podendo ser feita em pulsoterapia ou pela via oral em dose imunossupressora, associada à plasmaférrese. O rituximabe também tem papel comprovado nos casos de PTT refratária.

Trombocitopenia relacionada com o uso de medicamentos

As principais medicações relacionadas com a trombocitopenia imune são antibióticos (sulfonamidas, penicilinas, piperacilina, vancomicina, cefalosporinas), anticonvulsivantes (fenitoína e carbamazepina), quinina e abciximabe. Em geral, a plaquetopenia ocorre após 1 a 2 semanas da exposição, porém pode surgir horas depois se o paciente já tiver usado o medicamento anteriormente. O tratamento é realizado com a suspensão do fármaco. Outros medicamentos, como sais de ouro, linezolid e valproato, podem causar plaquetopenia por supressão da medula óssea.

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) divide-se em dois subtipos:

- Tipo I: mais frequente e menos grave, contagem de plaquetas em torno de 100.000, manifesta-se logo nos primeiros dias do uso da medicação, de mecanismo não imune relacionado com o aumento do sequestro esplênico de plaquetas quando ligada à heparina
- Tipo 2: rara e mais grave, atinge contagem plaquetária entre 30.000 e 80.000, ocorre geralmente 5 a 15 dias após o início do tratamento e se trata de uma condição pró-trombótica desencadeada por mecanismo imune de reação de hipersensibilidade tipo II.

É mais frequente com o uso de heparina não fracionada e tem incidência maior em pacientes cirúrgicos. Deve-se suspeitar de TIH na contagem plaquetária < 150.000/mm³ ou queda > 50% do número de plaquetas, trombose arterial ou venosa, lesões cutâneas no local da infusão da heparina e anafilaxia. Para o caso de TIH tipo II, há ainda poucos exames laboratoriais disponíveis capazes de detectar anticorpos heparina-dependentes ou抗ígenos heparina/fator-4-plaquetário.

Realiza-se o tratamento da TIH com a suspensão da heparina e início de um anticoagulante alternativo (lepirudina, argatrobana, fondaparinux). Após a resolução da plaquetopenia, recomenda-se evitar o uso da

varfarina no primeiro mês pelo alto risco trombótico. Caso o paciente apresente trombose por TIH, a anticoagulação deve ser mantida por 3 meses.

Doenças plaquetária qualitativas

Síndrome de Bernard-Soulier

Doença hereditária, autossômica recessiva, que se apresenta com púrpura e sangramento não compatíveis com grau de trombocitopenia. As plaquetas têm a adesão prejudicada pela diminuição da expressão da glicoproteína Ib-IX-V. O laboratório evidencia trombocitopenia, macroplaquetas e tempo de sangramento alargado, além de agregação plaquetária ausente com a ristocetina.

Tromboastenia de Glanzmann

Outra doença hereditária, autossômica recessiva, provoca púrpura e sangramento graves e é causada por uma disfunção no complexo GP IIb-IIIa. O tempo de sangramento é prolongado e ocorre agregação anormal com ADP, trombina, epinefrina e colágeno, porém normal com a ristocetina.

DOENÇAS HEMORRÁGICAS HEREDITÁRIAS

Grupo que compreende as hemofilias, a DVW e a afibrinogenemia hereditária. Uma vez diagnosticado com a doença, os pacientes são cadastrados em um sistema integrado nacional e encaminhados para algum centro de referência. O clínico geral deve estar ciente da existência desses centros e entrar em contato diante qualquer dúvida diante do tratamento desses pacientes.

Doença de von Willebrand

A mais frequente entre as doenças hemorrágicas hereditárias, afeta ambos os sexos e apresenta padrão de herança autossômica, com sangramento predominantemente cutâneo e mucoso. Pode ser adquirida (doenças autoimunes, neoplásicas ou até por válvulas cardíacas).

O FvW tem participação importante tanto na hemostasia primária quanto na secundária. Na primária, é responsável pela adesão plaquetária, porque tem receptores nas macromoléculas do subendotélio, cuja ligação principal se dá com o colágeno tipo I (podendo associar-se também ao colágeno tipo IV e à fibronectina) e se liga às glicoproteínas plaquetária Ib e IIb/IIIa. O FvW circula complexado ao fator VIII com a finalidade de aumentar sua vida média, estabilizá-lo e protegê-lo da ação anticoagulante da proteína C, S.

Essa doença surge como consequência da deficiência qualitativa ou quantitativa do FvW, podendo ser classificada em:

- Tipo I: deficiência quantitativa parcial do FvW
- Tipo II: deficiência qualitativa do FvW
 - Subtipo 2A: variantes com defeitos qualitativos, com redução da função de ligação às plaquetas, associada à ausência de multímeros de alto peso molecular
 - Subtipo 2B: variantes com defeitos qualitativos, com maior afinidade pela glicoproteína Ib
 - Subtipo 2 M: variantes com defeitos qualitativos, com redução da função de ligação às plaquetas, não associada à ausência dos multímeros de alto peso molecular
 - Subtipo 2N: variantes com defeitos qualitativos, com redução da afinidade pelo fator VIII coagulante
- Tipo III: deficiência quantitativa virtualmente completa do FvW.

Muitos pacientes com DVW são assintomáticos. Aqueles com a forma leve da doença apresentam sangramento cutâneo e de mucosa, caracterizando o defeito da adesão plaquetária. Nas formas graves da doença, em que os níveis de fator VIII atividade coagulante estão baixos, hematomas e hemartroses podem surgir. Sangramento após traumas e procedimentos cirúrgicos são significativos, petéquias são raras, mas sangramento gastrintestinal, epistaxe e menorragias são comuns. Na avaliação clínica de um paciente com suspeita de DVW, torna-se importante questionar sobre situações de desafio hemostático prévio (traumas, cirurgias especialmente em membranas mucosas, como amigdalectomia, adenoidectomia, extrações dentárias e menarca). Avaliar a história familiar do paciente (incluindo história hemostática familiar em partos, ciclos menstruais e cirurgias).

As manifestações hemorrágicas tendem a ser mais graves em pacientes com DVW tipos 2 e 3, os últimos geralmente se manifestando sintomas hemorrágicos mais precocemente, como após a aprender a andar. A erupção de dentes deciduos e a menarca nas adolescentes podem precipitar sangramentos.

Os principais testes usados para o diagnóstico de DVW são:

- FvW antígeno (FvW:Ag): usado para quantificar o nível total do FvW no sangue do paciente, porém não consegue medir a função do FvW nem os defeitos qualitativos. É influenciado por vários parâmetros fisiológicos, incluindo idade, grupo étnico, hormônios e grupo sanguíneo ABO

- Cofator da ristocetina (FvW/RCof): teste que identifica os defeitos de aglutinação do FvW quando normal. Os pacientes com os tipos 2A, 2B, 2 M e 3 em geral terão valores anormais
- Fator VIII: manifestações clínicas moderadas ou graves têm níveis reduzidos
- O TP é normal e o TTPa pode estar aumentado
- Plaquetopenia discreta pode sugerir o diagnóstico de DVW tipo 2B.

Realiza-se o tratamento por meio de medidas locais e agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico para sangramento leve). A infusão de DDAVP® é feita para pacientes com DVW tipo 1. Isso faz liberar DVW de células endoteliais 30 min após a infusão. Por fim, administrar concentrados de DVW de alta pureza para pacientes com níveis muito baixos de DVW.

Hemofilia

Doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B), cuja prevalência estimada é de aproximadamente um caso em cada 5 mil a 10 mil nascimentos do sexo masculino para hemofilia A, e de um caso em cada 30 mil a 40 mil nascimentos do sexo masculino para a hemofilia B. A hemofilia A é mais comum que a hemofilia B e representa cerca de 80% dos casos. Apesar do padrão recessivo ligado ao cromossomo X, cerca de um terço dos pacientes com hemofilia não apresentam familiares com história hemorrágica, caracterizando-se novas mutações.

A apresentação clínica é heterogênea e está relacionada com a gravidade da doença, classificada de acordo com nível plasmático de fator de coagulação VIII ou IX: deficiência grave (fator menor que 1%); deficiência moderada (fator de 1 a 5%); e deficiência leve (fator entre 5 e 50%). O valor normal é de 50 a 200%.

Os episódios hemorrágicos podem surgir espontaneamente ou após trauma. Caracteriza-se por sangramentos intra-articulares (hemartroses), hemorragias musculares ou em outros tecidos ou cavidades. As hemartroses afetam mais frequentemente as articulações do joelho, tornozelo, cotovelo, ombro e coxofemoral.

O diagnóstico é suspeitado pelo alargamento do TTPa com TP normal. A dosagem da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B) fecha o diagnóstico.

O tratamento do paciente com hemofilia compreende a reposição específica do fator de coagulação (Tabela 54.1), o uso de medicamentos adjuvantes e a profilaxia de sangramentos. A terapia depende do quadro clínico e baseia-se nas seguintes fórmulas:

$$\text{Hemofilia A: unidade internacional (UI) de fator VIII} = \text{peso (kg)} \times \Delta/2$$

$$\text{Hemofilia B: UI de fator IX} = \text{peso (kg)} \times \Delta.$$

Tabela 54.1 Reposição do fator de coagulação em paciente com hemofilia.

Tipo de hemorragia	Nível desejado de reposição de fator VII em UI/kg (%)	Nível desejado de reposição de fator IX em UI/kg (%)	Duração de reposição em dias
Hemartrose	15 a 25 (30 a 50)	30 a 50 (30 a 50)	1 a 3, podendo prolongar, se necessário
Hematoma muscular de pequena monta	15 a 25 (30 a 50)	30 a 50 (30 a 50)	1 a 3, podendo prolongar, se necessário
Hematoma de iliopsoas sem compressão neurológica	Início: 25 a 40 (50 a 80) Manutenção: 15 a 30 (30 a 60)	Início: 50 a 80 (50 a 80) Manutenção: 30 a 60 (30 a 60)	Início: 1 a 2 Manutenção: 3 a 5 Depois, manter esquema de profilaxia
Hematoma	Início: 40 a 50 (80)	Início: 60 a 80 (60)	Início: 1 a 2

iliopsoas com compressão neurológica ou hematoma volumoso	a 100) Manutenção: 15 a 30 (30 a 60)	a 80) Manutenção: 30 a 60 (30 a 60)	Manutenção: 3 a 7 Depois, manter esquema de profilaxia
Trauma craniano	Inicial: 40 a 50 (80 a 100) Manutenção: 25 (50)	Inicial: 60 a 80 (60 a 80) Manutenção: 30 a 40 (30 a 40)	Inicial: 1 a 7 Manutenção: 8 a 21 Depois, manter profilaxia
Gastrintestinal cutâneo	Inicial: 40 a 50 (80 a 100) Manutenção: ■ 25 (50) ■ 0 a 15 (0 a 30)	Inicial: 60 a 80 (60 a 80) Manutenção: ■ (30 a 40) ■ 0 a 30 (0 a 30)	Inicial: 1 a 7 Manutenção: 8 a 14 Dose única

Em que: $\Delta = \% \text{ de fator a ser elevado} - \% \text{ de fator residual endógeno}$.

O DDAVP® pode ser usado em pacientes portadores da forma leve ou moderada de hemofilia A com elevação do nível de fator VIII de 3 a 5 vezes em relação ao nível basal. As medicações antifibrinolíticas são usadas como terapia adjuvante nos sangramentos de mucosa e em procedimentos odontológicos, tendo como contra-indicação a ocorrência de hematúria. São representantes dessa classe de medicamentos os ácidos tranexâmico e épsilon aminocarproico.

Alguns cuidados a serem tomados em portadores de coagulopatias:

- Não puncionar a hemartrose
- Os procedimentos invasivos deverão ser precedidos de terapia de reposição, com elevação do fator para níveis adequados
- Não fazer aplicações intramusculares, exceto vacinas
- Não administrar ácido acetilsalicílico e AINE
- No caso de sangramento de boca, base de língua e pescoço, recomenda-se internação de urgência pelo alto risco de obstrução de vias respiratórias.

BIBLIOGRAFIA

- Arnold DN, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv*. 2017;1(25):2414-20.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual de coagulopatias hereditárias raras. Brasília; 2015.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de Hemofilia. Brasília; 2015.
- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002;346(13):995-1008.
- Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicina Interna. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019.
- Koreth L, Weinert C, Weisdorf DJ, Key NS. Measurement of bleeding severity: a critical review. *Transfusion*. 2004;44(4):605-17.
- Naunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
- Pavanelli MF, Spitzner FL. Trombocitopenia induzida por heparina: revisão de literatura. UNOPAR Cient Cienc Biol Saude. 2011;13(n. Esp):325-32.
- Polito MG, Kirsztajn GM. Microangiopatias trombóticas: púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica. *J Bras Nefrol*. 2010;32(3):303-15.
- Tosetto A, Castaman G, Plug I, Rodeghiero F, Eikenboom J. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. *J Thromb*

Haemost. 2011;9(6):1143-8.

*Hegta R. Figueiroa •
Ana Rita Brito Medeiros da Fonseca*

INTRODUÇÃO

A hematopoiese consiste no processo pelo qual há formação, renovação e diferenciação das células do sistema hematopoético, sendo controlada por diversos mecanismos integrados entre si, uma combinação entre fatores estimuladores de colônias, citocinas, microambiente medular, controle imune etc.

Pancitopenia é definida como a combinação de achados de diminuição na contagem de células no sangue periférico (Tabela 55.1), podendo ou não decorrer de uma doença medular primária. Em várias patologias, um ou mais daqueles mecanismos regulatórios da hematopoiese estarão implicados. Esses sistemas reguladores podem estar menos ativos, suprimidos, ausentes ou hiperativados, eventualmente causando ou contribuindo para o desenvolvimento da citopenia.¹

Os valores de referência para que se caracterize a citopenia ou a pancitopenia podem variar conforme a idade, o sexo, o nível do mar e a raça. Da mesma forma, a contagem de neutrófilos é maior na população branca em comparação à de ascendência africana. Portanto, os intervalos de referência “normais” são estabelecidos em cada laboratório com base nessa população de pacientes.¹

Tabela 55.1 Contagem de células normais e citopenias conforme a Organização Mundial da Saúde.

Definição	Hemoglobina g/dL	Neutrófilos 10 ⁶ /L	Plaquetas 10 ⁶ /L
Normal	Mulheres: ≥ 12 Homens: ≥ 13	≥ 1.800	≥ 150.000
Citopenia	Mulheres: < 12 Homem: < 13	< 1.800	< 150.000

MECANISMOS

O mecanismo de desenvolvimento de pancitopenia varia, podendo ser atribuído a:²⁻⁵

- Falência medular: ocorre em virtude da redução da renovação de células-tronco hematopoéticas
- Destrução periférica: geralmente secundária a destruição imune, sequestro e destruição prematura de células sanguíneas. Para ter uma ideia, até 90% da massa periférica de plaquetas, 30% da massa de hemácias e 65% de granulócitos podem ser sequestrados em um baço maciço
- Infiltração de medula óssea: substituição direta do tecido hematopoético, interferência na hematopoiese em curso ou fibrose concomitante
- Em alguns casos, as citopenias podem ser multifatoriais, especialmente em idosos e, em casos leves, tornar-se um desafio na prática diária.

ETIOLOGIA

A falência medular pode ser classificada em:

- Distúrbios hereditários: anemia de Fanconi, disqueratose congênita, anemia de Blackfan-Diamond, síndrome de Shwachman-Diamond
- Não hereditário: anemia aplástica, síndrome mielodisplásica (SMD), toxicidade secundária a quimioterápicos e radioterapia, infecções virais [vírus da hepatite A (HAV), vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite C (HCV), vírus Epstein-Barr (EBV), parvovírus B₁₉ e citomegalovírus (CMV)] e exposição a benzeno

- Autoimune: síndrome hemofagocítica, lúpus eritematoso sistêmico, outras doenças autoimunes
- Carencial: deficiência de B₁₂, ácido fólico, anorexia.

A destruição periférica ocorre por hiperesplenismo, anemia hemolítica autoimune, doença autoimune em atividade, malária, carença nutricional (deficiência de B₁₂ e ácido fólico), linfoma e sepse. Já a infiltração de medula óssea por: linfoma não Hodgkin, leucemias agudas e crônicas, tumores sólidos, mieloma múltiplo, tuberculose (TB) miliar, leishmaniose visceral e infecção fúngica.

QUADRO CLÍNICO

Variável e diretamente relacionado com a gravidade da citopenia e a patologia de base, pode se manifestar por:

- Sintomas anêmicos: palidez cutâneo-mucosa, dispneia, intolerância a atividade física, hipotensão
- Discrasia sanguínea: petéquias, aumento do volume menstrual, sangramento espontâneo de mucosas (epistaxe, gengivorragia), hematomas
- Perda ponderal
- Febre
- Organomegalia e linfonodomegalia
- Alterações ao exame físico: baixa estatura, hiperpigmentação generalizada, manchas café com leite com áreas hipopigmentadas de permeio, polegares ausentes ou hipoplásicos, bífido, rudimentar, hipogonadismo, anormalidade torácica.⁴

Os sinais e sintomas são apresentados na Tabela 55.2.

Avaliação diagnóstica

O passo inicial consiste na realização de um histórico clínico detalhado e história exposicional, como exposição a toxinas (benzeno, fármacos, quimioterápicos), consumo de drogas/álcool, exposição ocupacional, comorbidades associadas e doenças infecciosas conhecidas. Embora se saiba que a maioria das citopenias tenha causa adquirida, é importante descartar possíveis distúrbios hereditários, devendo-se fazer, assim, um histórico familiar.

O exame físico deve ser minucioso a fim de identificar qualquer alteração capaz de corroborar com a história clínica, como organomegalia, linfonodomegalia, alterações em pele, mucosas etc., na ausência de esplenomegalia palpável e/ou linfadenopatia.

Exames laboratoriais e de imagem

Os exames laboratoriais incluem:

- Hemograma completo com avaliação de parâmetros hematimétricos, leucometria e plaquetometria, devendo atentar-se para observações clínicas quanto a presença de células imaturas ou atípicas em circulação

Tabela 55.2 Sinais e sintomas de pacientes com pancitopenia.

Sinais e sintomas	Total (n 111)	Porcentagem total	Clonal (n 73)	Não clonal (n 38)
Fadiga/mal-estar/fraqueza	33	30%	36%	18%
Febre	24	22%	26%	13%
Sangramento/hematomas/petéquias	19	17%	21%	11%
Desconforto respiratório/dispneia aos esforços	18	16%	16%	16%
Tontura/cefaleia	16	14 %	15%	13%
Visceromegalia	15	14%	10%	21%
Perda de peso	15	14%	14%	13%

Infecção recente	13	12%	5%	24%
Sudorese noturna	9	8%	7%	11%
Linfadenomegalia	1	1%	1%	0%
Assintomático	7	6%	7%	5%

- Função renal (ureia e creatinina): em busca de doença renal crônica que justifique a anemia relacionada com doença renal crônica
- Provas de hemólise [desidrogenase lática (DHL), haptoglobina, bilirrubina indireta e reticulócitos]: investigar possível causa hemolítica, considerar investigação para causa autoimune ou até mesmo hemoglobinúria paroxística noturna
- Sorologias (HBV, HCV, HIV, CMV, EBV e parvovírus B₁₉): dosagem sérica de vitaminas (B₁₂, ácido fólico, ácido metilmalônico e homocisteína)
- Marcadores de doença autoimune: investigação complementar para lúpus eritematoso sistêmico
- Investigação de doença parasitária: malária, leishmaniose visceral, TB miliar e triagem laboratorial para tumor sólido.

Já os exames de imagem são:

- Radiografia de tórax
- Avaliação de lesões sugestivas de TB miliar.

Em caso de suspeita de doença linfoproliferativa e se não houver linfocitose ou gânglios palpáveis, podem-se realizar tomografias, mas o rendimento do exame é baixo com exame físico normal.

FALÊNCIA MEDULAR

Hereditária

Anemia de Fanconi

- Sangue periférico: a plaquetopenia e a macrocitose frequentemente precedem a anemia e a neutropenia, e alguns pacientes desenvolvem SMD ou leucemia mieloide aguda (LMA) sem história de citopenias graves
- Medula óssea: os achados podem variar de celularidade normal à aplasia completa, com a possibilidade de ser observadas características displásicas, como a diseritropoese
- Exames específicos: DEB test para avaliação da quebra cromossômica e cariótipo.

Não hereditária

Anemia aplásica

- Sangue periférico: geralmente mostra pancitopenia, com linfocitose relativa sem anormalidades morfológicas específicas das células que permanecem no sangue
- Medula óssea: tipicamente demonstra uma medula hipocelular com uma redução de todas as linhas celulares, e os linfócitos T misturados podem ser relativamente aumentados
- Exames complementares: sorologias para HAV, HIV, HCV, HBV, CMV e parvovírus B₁₉
- Exames específicos: comprimento telomérico (excluir doenças do telômero), DEB test (excluir anemia de Fanconi), cariótipo, citometria de fluxo de sangue periférico (clones HPN).

Histórico medicamentoso

Os medicamentos associados à anemia aplásica adquirida são apresentados na Tabela 55.3.

Síndrome mielodisplásica

- Sangue periférico: citopenias e, algumas vezes, macrocitose
- Medula óssea: geralmente hipercelular, com displasia de uma ou demais linhagens, podendo haver aumento do número de células jovens ou sideroblastos em anel
- Exames complementares: exames específicos: mielograma, imunofenotipagem, cariótipo, FISH para LMA e SMD e painel de mutações mieloides (exames que devem ser avaliados pelo especialista).

Infecções virais

- Sangue periférico: pode apresentar displasia nas três linhagens associadas à linfopenia seguida por linfocitose atípica, podendo ou não ter pancitopenia transitória
- Medula óssea: no HIV, inicialmente pode estar hipercelular e, após um período de latência, tornar-se hipocelular

Tabela 55.3 Fármacos e produtos químicos associados à anemia aplásica adquirida.

Fármacos e químicos	Exemplos
Alopurinol	-
Antibióticos	Cloranfenicol, estreptomicina, tetraciclina, meticilina, mebendazol, sulfonamida, sulfametoxazol(trimetropim)
Anticonvulsivante	Hidental, carbamazepina
Hipoglicemiante	Tolbutamida, clorpromazina
Anti-histamínico	Cimetidina, ranitidina e clorfenidramina
Antiprotozoário	Quinacrine, cloroquina
Benzeno	-
Inibidores da anidrase carbônica	Acetazolamida, metazolamida
Estabilizadores de humor	Lítio
Anti-hipertensivo	Metildopa
Anti-inflamatório não hormonal	Fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico
Antiprotozoário	Quinacrine, cloroquina
Antitireoidiano	Metimazol, metiluracil propiltiouracila

- No parvovírus B₁₉: biopsia da medula óssea em pacientes com infecção aguda por parvovírus geralmente demonstra uma diminuição nos precursores eritroides com apenas pronormoblastos gigantes raros e grandes corpos de inclusão nuclear eosinofílica
- Exames complementares: sorologias para HIV, HCV, HBV, CMV e parvovírus B₁₉.

Autoimune

Síndrome hemofagocítica

- Sangue periférico: presença de citopenia em duas ou mais linhagens
- Medula óssea: presença de atividade macrofágica (também pode ser pesquisado em linfonodos e baço)
- Exames complementares: sorologias (HIV, HCV, HBV, CMV e parvovírus B₁₉), ferritina, triglicerídios e fibrinogênio.

O diagnóstico é estabelecido conforme os critérios diagnósticos para síndrome hemofagocítica, de acordo com o *trial HLH de 2004* (Tabela 55.4).⁷

Tabela 55.4 Critérios diagnósticos para síndrome hemofagocítica.

- A. Diagnóstico molecular compatível com síndrome hemofagocítica (SHF): mutação patológica para PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab 27a, STX11, SHD 2D1a

ou BIRC4 ou

B. Presença de cinco dos oito critérios listados:

1. Febre > 38,5°C
2. Esplenomegalia
3. Citopenia (afetando mais que duas linhagens em sangue periférico), hemoglobina < 9 g/dL, plaquetas < 100 × 10³, neutrófilos < 1 × 10³
4. Triglicerídeos > 265 mg/dL e/ou fibrinogênio < 150
5. Atividade macrofágica em medula, baço ou linfonodo
6. Baixa ou ausência de atividade de células NK
7. Ferritina > 500 ng/mL
8. SCD 25 elevado (receptor cIL - 2)

Deficiência carencial 8: deficiência de B₁₂/ácido fólico

- Sangue periférico: pode se manifestar por anemia de volume corporcular médio (VCM) aumentado e trombocitopenia, podendo ocasionalmente apresentar pancitopenia. Encontram-se neutrófilos hipersegmentados
- Medula óssea: a biopsia da medula óssea e o mielograma não são necessários para o diagnóstico e podem ser enganosos em casos de pancitopenia grave com hipercelularidade, aumento de eritroblastos e até mesmo anormalidades citogenéticas, confundindo o diagnóstico com leucemia aguda
- Exames complementares: dosagem de B₁₂, ácido fólico, ácido metilmalônico e homocisteína, anticorpo anticélula parietal, DHL, bilirrubina total e frações.

DESTRUIÇÃO PERIFÉRICA

- Sangue periférico: presença de citopenia em uma ou mais linhagens, neutrófilos hipersegmentados
- Medula óssea: amostra hipercelular
- Exames complementares: ultrassonografia de abdome, DHL, teste direto de antiglobulina (TAD) eluato, dosagem de B₁₂ e ácido fólico, pesquisa parasita (*Leishmania* ou *Plasmodium*). Considerar investigação para hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).

INFILTRAÇÃO DE MEDULA ÓSSEA

- Sangue periférico: citopenia em múltiplas linhagens associada ou não a presença de células atípicas (células pilosas, blastos, linfócitos imaturos ou grande granular)
- Medula óssea: presença de células atípicas em meio ao tecido hematopoético (mielofitose) ou contagem de blastos > 20%
- Exames complementares: citometria de fluxo (investigação complementar de *hairy cell*, leucemias); os demais exames dependerão da história clínica do paciente e da epidemiologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valent P. Low blood counts: immune mediated, idiopathic or myelodysplasia. American Society of Hematology. 2012;485-91.
2. Jain A, Naniwadekar M. An etiological reappraisal of pancytopenia – largest series reported to date from a single tertiary care teaching hospital. BMC Hematology. 2013;1:1-13.
3. Young NS. Aplastic anemia. The New England Journal of Medicine. 2018;379(17):1-13.
4. Weinzierl EP, Arber DA. The differential diagnosis and bone marrow evaluation of new-onset pancytopenia. American Journal of Clinical Pathology. 2013;139(1):9-29.
5. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. The New England Journal of Medicine. 2013;368:149-60.
6. Shimamyra A, Alter BP. Review: Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. Blood Reviews. 2010;24:101-22.
7. Henter JI, Horne AC, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.21039>. Acesso em: 26/08/2019.

BIBLIOGRAFIA

- Devitt KA, Lunde JH, Lewis MR. New onset pancytopenia in adults: a review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings. *Leukemia & Lymphoma*. 2014;55(5):1099-105.
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118(15).
- Orock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *American Journal of Hematology*. 2015;90(3).
- Pascutti MF, Erkelens MN, Nolte MA. Impact of viral infections of hematopoiesis: from beneficial detrimental effects on bone marrow output. *Frontiers in Immunology*. 2016;7(364).
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4 ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.

Luiz Eduardo B. M. De Rizzo • Pedro Henrique Carr Vaisberg

INTRODUÇÃO

A linfonodomegalia é definida como o aumento do linfonodo, isolado ou generalizado. O grande desafio quanto à sua abordagem consiste em definir se a doença subjacente é benigna ou maligna, de modo que este capítulo estará voltado para ajudar o clínico em ambiente ambulatorial a estabelecer sua conduta frente ao paciente, baseando-se nos sinais e nos sintomas apresentados. Primeiro, deve-se entender a anatomia do sistema linfático, a fim de melhor compreender as possíveis causas subjacentes desse processo. Munido de anamnese e exame físico minucioso, é possível fazer hipóteses diagnósticas coerentes e solicitar investigação complementar adequada. Em alguns casos, nos quais o diagnóstico não parece tão óbvio, deve-se lançar mão da biopsia, o melhor modo de defini-lo, embora precise ser usada com cautela.

ANATOMIA

A localização anatômica esquemática das cadeias linfonodais é apresentada na Figura 56.1.

CAUSAS

A causa mais comum é infecciosa, sendo as reacionais secundárias a infecções locais as mais importantes. Em seguida, tem-se o acometimento neoplásico (neoplasia hematológica ou secundária a tumor sólido). Outras etiologias a considerar no diferencial são infecção pelo HIV, micobactéria, mononucleose infecciosa, lúpus eritematoso sistêmico e sarcoidose. Medicações como allopurinol, atenolol, captoril, carbamazepina, cefalosporinas, sais de ouro, hidralazina, penicilinas, fenitoína, primidona, pirimetamina, quinidina, sulfonamida e sulindaco¹ também podem ser causas incomuns de linfonodomegalia. A Tabela 56.1 relaciona a cadeia linfonodal com sua área de drenagem e diagnóstico diferencial provável.

ANAMNESE

Sintomas inflamatórios como hiperemia, febrícula, dor e calor são sugestivos de infecção local. Paciente jovem com sintomas gripais, como coriza, obstrução nasal, tosse, odinofagia, também indica benignidade. Febre, sudorese noturna, emagrecimento sugerem etiologia maligna ou tuberculose. O paciente deve também ser questionado quanto ao uso de medicações e história epidemiológica: exposição ocupacional, contato com animais (doença da arranhadura do gato), ingestão de carne mal cozida (toxoplasmose), contato com tuberculose, comportamentos de risco como promiscuidade e uso de drogas intravenosas (doenças sexualmente transmissíveis), picadas (doença de Lyme) e viagens recentes (doenças endêmicas).

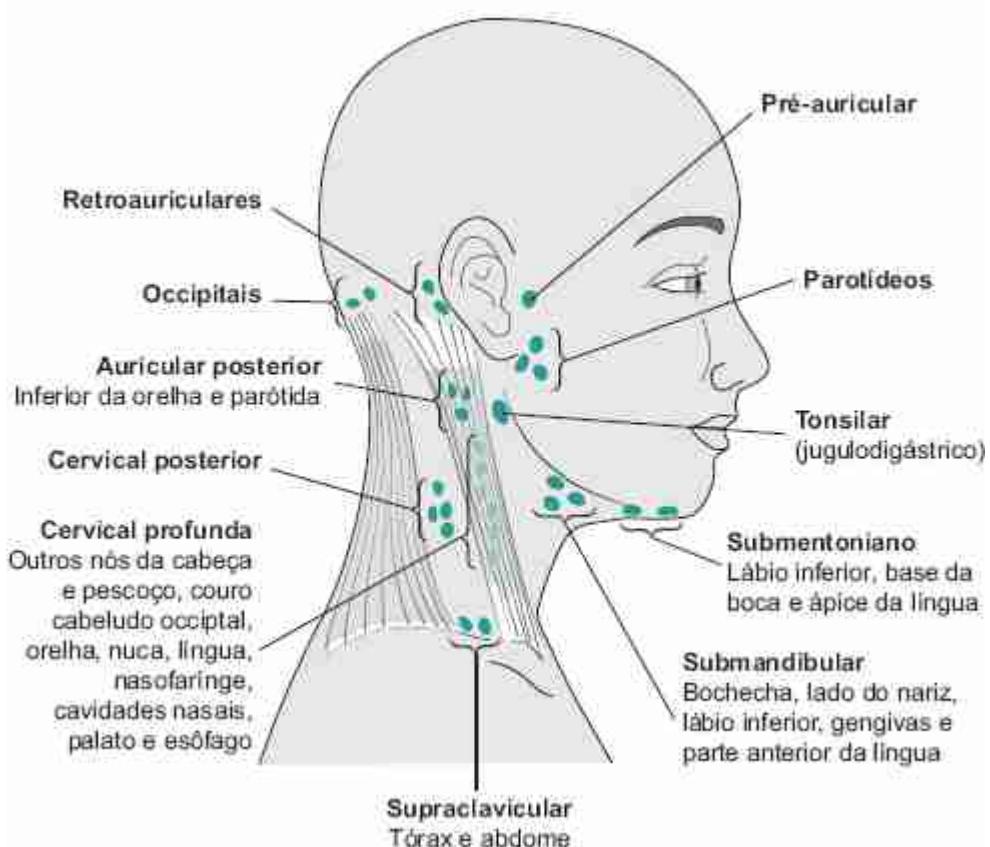
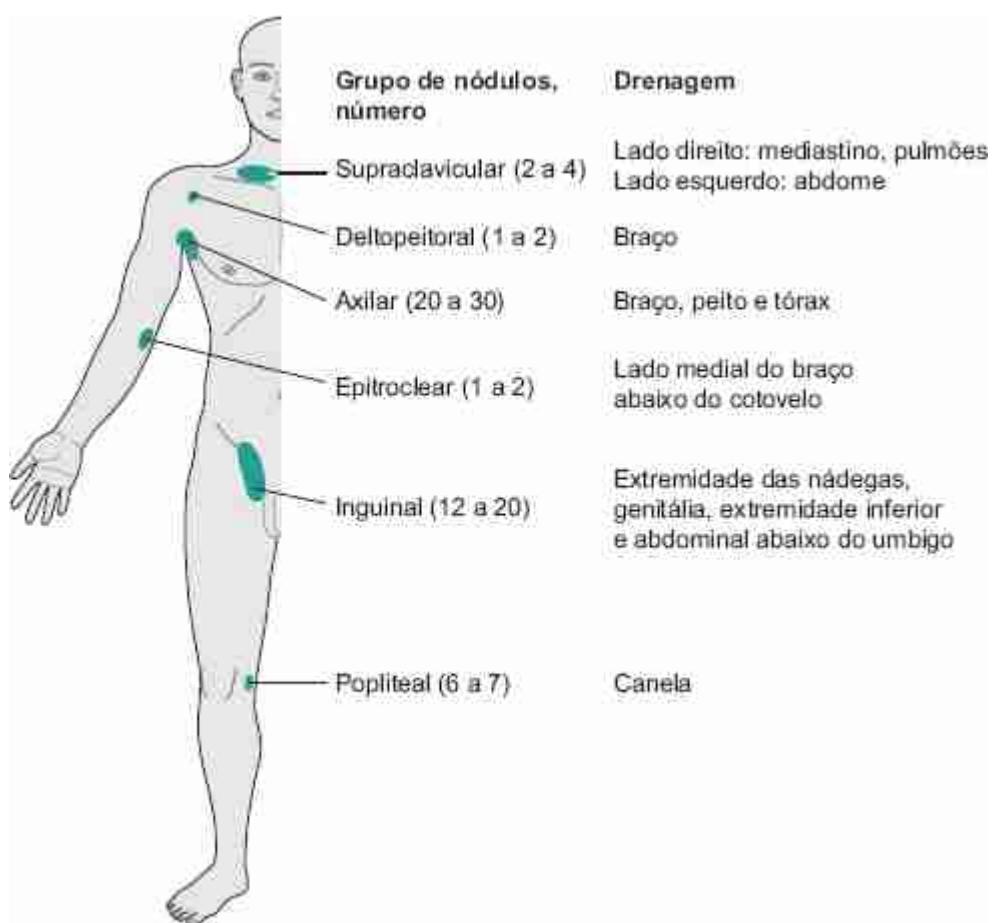


Figura 56.1 Localização anatômica esquemática das cadeias linfonodais. Fala-se em linfonodomegalia generalizada quando esta atinge duas ou mais cadeias.

Tabela 56.1 Cadeias linfonodais: localização, área de drenagem e diagnóstico diferencial mais provável.

Localização	Drenagem linfática	Causas
Submandibular	Língua, glândula submaxilar, lábios e cavidade oral, conjuntiva	Infecções da cabeça, pescoço, orelhas, olhos, couro cabeludo e faringe
Submentoniano	Lábio inferior, assoalho da boca, ponta da língua, pele da bochecha	Síndromes mono- <i>like</i> , vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, toxoplasmose
Jugular	Língua, amígdala, pavilhão auricular, parótida	Organismos causadores de faringite, rubéola
Cervical posterior	Couro cabeludo, pele dos braços e peitorais, tórax, linfonodos cervicais e axilares	Tuberculose, linfoma, neoplasia maligna de cabeça e pescoço
Suboccipital	Couro cabeludo e cabeça	Infecção local
Pós-auricular	Meato acústico externo, pavilhão auricular, couro cabeludo	Infecção local
Pré-auricular	Pálpebras e conjuntiva, região temporal e pavilhão auricular	Infecção local
Supraclavicular direito	Mediastino, pulmão, esôfago	Neoplasia pulmonar, retroperitoneal ou gastrintestinal
Supraclavicular esquerdo	Tórax e abdome	Linfoma, neoplasia torácica ou retroperitoneal, infecção bacteriana/fúngica
Axilar	Braço, parede torácica, mama	Infecções locais, doença da arranhadura do gato, linfoma, brucelose, melanoma, implante de silicone, neoplasia de mama
Epitroclear	Mão e face ulnar de antebraço	Infecção, linfoma, sarcoidose, sífilis secundária
Inguinal	Pênis, escroto, vulva, vagina, períneo, região glútea, parede abdominal inferior, canal anal distal	Infecções do pé ou perna, doenças sexualmente transmissíveis (herpes, gonorreia, sífilis, linfogranuloma venéreo), linfoma, neoplasia pélvica

Adaptada de Ferrer, 1998.²

EXAME FÍSICO

Aspectos importantes na avaliação da linfonodomegalia são localização, tamanho, número, consistência, dor e mobilidade. Deve-se tomar cuidado para não confundir linfonodos com lipomas ou cistos epidermoides, bem como massas cervicais tais quais cisto tireoglosso, cistos branquiais ou seio carotídeo proeminente.

Na maioria das vezes, a anamnese e o exame físico levarão a uma gama diagnóstica de linfonodomegalia que indicará a necessidade de avaliação adicional (laboratorial, exames de imagem e/ou biopsia).

Sinais de benignidade

A distribuição não supraclavicular, o menor tamanho dos linfonodos, consistência fibroelástica, dor (distensão aguda da cápsula por inflamação/infecção), mobilidade e desaparecimento < 4 semanas.

Sinais de gravidade

Localização supraclavicular, tamanho aumentado, consistência pétreia (fibrose induzida pelo tumor), dor após ingestão alcoólica (linfoma de Hodgkin), imobilidade (invasão maligna de tecido adjacente) e persistência por mais de 4 semanas.

Lymph Node Score

McGee,³ com base em estudos de Vassilakopoulos,⁴ resumiu critérios da anamnese e do exame físico mais estatisticamente significativos para a diferenciação entre causas malignas e benignas de linfonodomegalia, criando o *Lymph Node Score* (Tabela 56.2):

- A favor de gravidade (neoplasias ou doença granulomatosa): prurido, imóvel, tamanho > 9 cm², emagrecimento, consistência pétreia, supraclavicular, idade > 40 anos
- Contra gravidade: idade < 40 anos, tamanho < 4 cm², consistência fibroelástica, odinofagia
- Achados inespecíficos (não ajudam a distinguir etiologia): rash cutâneo, distribuição regional (além de supraclavicular), febre, esplenomegalia, hepatomegalia e linfonodomegalia generalizada.

INVESTIGAÇÃO

Laboratorial

Geral e específico para etiologia suspeita, bem como sorologias.

Imagen

A ultrassonografia com ou sem Doppler, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem ser úteis na distinção do linfonodo e das estruturas adjacentes, bem como na definição do processo patológico envolvido, além de possibilitar a investigação de neoplasias intratorácicas e abdominais. A imagem fornece pistas diagnósticas, no entanto não substitui a biopsia.

Biopsia

Pode ser realizada por meio de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), *core biopsy* guiada ou não por estereotaxia e excisional (laparoscópica ou não). A biopsia excisional é considerada padrão-ouro, pois fornece informações adicionais da arquitetura tecidual, o que possibilita uma maior acurácia diagnóstica. Quando não indicada, prefere-se a *core biopsy* à PAAF, principalmente em doenças linfoproliferativas.

Tabela 56.2 Lymph Node Score.

Achado	Pontos
Idade > 40 anos	+5
Consistência fibroelástica	-5
Tamanho do nódulo:	
■ < 1 cm ²	0
■ 1 a 3,99 cm ²	+4
■ 4 a 8,99 cm ²	+8
■ ≥ 9 cm ²	+12

Prurido generalizado	+4
Localização supraclavicular	+3
Consistência endurecida	+2
Fator de correção	-6

≤ -3: praticamente exclui gravidez; -2 a -1: fala contra gravidez; 0 a 4: sem significância diagnóstica; 5 a 6: a favor de gravidez; ≥ 7: praticamente diagnóstico de gravidez.

Não há consenso na literatura acerca das indicações de biopsia linfonodal, restando ao clínico individualizar sua conduta. Alguns modelos trazem as seguintes indicações:

- Tamanho maior que 2 cm no maior diâmetro (ou > 2,25 cm²)
- Persistência por mais de 4 a 6 semanas
- Crescimento progressivo
- Consistência endurecida
- Localização supraclavicular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, Fessas P. Clinical approach to lymphadenopathy. Semin Oncol. 1993;20:570.
2. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. Am Fam Physician. 1998;58:1313.
3. McGee S. Evidence-based physical diagnosis. Philadelphia: Elsevier; 2018.
4. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA. Application of a prediction rule to select which patients presenting with lymphadenopathy should undergo a lymph node biopsy. Medicine (Baltimore). 2000;79(5):338-47.

BIBLIOGRAFIA

- Pangalis G, Polliack A (eds.). Benign and malignant lymphadenopathies: clinical and laboratory diagnosis. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers; 1993. p. 31.
- Slap GB, Brooks JS, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. JAMA. 1984;252:1321.
- Slap GB, Connor JL, Wigton RS, Schwartz JS. Validation of a model to identify young patients for lymph node biopsy. JAMA. 1986;255:2768.

Luiz Eduardo B. M. De Rizzo • Pedro Henrique Carr Vaisberg

INTRODUÇÃO

Define-se a esplenomegalia como o aumento do baço, um órgão linfoide cuja função consiste em remover hemácias senis e defeituosas da corrente sanguínea, bem como células e microrganismos opsonizados, além de sintetizar anticorpos. A maior dificuldade quanto à sua abordagem reside na inespecificidade desse achado, podendo indicar desde etiologias infecciosas, inflamatórias e neoplásicas até doenças primárias do baço. Dessa forma, deve-se atentar à história clínica e ao exame físico de outros aparelhos, uma vez que a palpação e a percussão esplênicas têm baixa sensibilidade. Por isso, costuma-se lançar mão de exames de imagem para sua confirmação, que, aliados a exames laboratoriais adequados, possibilitam o diagnóstico sem a necessidade de biopsia.

CAUSAS

As principais causas podem ser categorizadas em:

- Congestão:
 - Cirrose
 - Insuficiência cardíaca
 - Trombose de veias porta, hepáticas ou esplênicas
- Malignidade
 - Linfoma, geralmente variantes indolentes
 - Leucemias agudas e crônicas
 - Policitemia vera
 - Mieloma múltiplo e suas variantes
 - Trombocitemia essencial
 - Mielofibrose primária
 - Tumores esplênicos primários
 - Tumores sólidos metastáticos
- Infecção:
 - Viral: hepatite, mononucleose infecciosa, citomegalovírus
 - Bacteriana: *Salmonella*, *Brucella*, tuberculose
 - Parasita: malária, esquistossomose, toxoplasmose, leishmaniose
 - Endocardite infecciosa
 - Fungo
- Inflamação:
 - Sarcoidose
 - Doença do soro
 - Lúpus eritematoso sistêmico
 - Artrite reumatoide (síndrome de Felty)
- Infiltração não maligna:
 - Doença de Gaucher
 - Doença de Niemann-Pick
 - Amiloidose
 - Outras doenças de depósito lisossômico (p. ex., mucopolissacaridoses)

- Histiocitose de células de Langerhans
 - Linfo-histiocitose hemofagocítica
 - Doença de Rosai-Dorfman
- Estados hematológicos hiperesplênicos
- Anemias hemolíticas agudas e crônicas, todas as etiologias
 - Doença falciforme (crianças)
 - Após o uso do fator estimulador de colônias de granulócitos recombinantes humanos.

As causas mais comuns são cirrose (33%), neoplasia hematológica (27%), infecção (23%), congestão ou inflamação (8%), doença primária do baço (4%) e outras (5%)¹, embora as traumáticas também devam ser lembradas.

Baço cujo polo inferior atinge a pelve ou a fossa ilíaca contralateral ou que ultrapassa a linha média é definido como esplenomegalia de grande monta, apontando para causas mais específicas, como leucemia mieloide crônica, leucemia de células pilosas, mielofibrose primária ou secundária associada a policitemia vera ou trombocitemia essencial, linfomas, calazar e esquistossomose.

ANAMNESE

Por vezes, a anamnese direcionada para esplenomegalia é falha, pois seu principal sintoma, a dor ou o desconforto em quadrante superior esquerdo de abdome, além de inespecífico, depende da cronologia do acometimento esplênico, ou seja, uma infecção viral aguda pode ser mais sintomática que uma neoplasia hematológica de instalação crônica. Ainda, pode haver dor pleurítica, dor em ombro ipsilateral e sensação de plenitude pós-prandial por compressão gástrica.

Nesse cenário, portanto, a história clínica ganha força, de modo que a investigação da queixa principal e dos sintomas associados torna-se mais importante que a da esplenomegalia propriamente dita. Deverem ser procurados, principalmente, sintomas congestivos relacionados com insuficiência cardíaca (dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, edema de membros inferiores, ascite, dor e desconforto em hipocôndrio direito) e com disfunção hepática e hipertensão portal (confusão mental, edema, ascite, icterícia, hematêmese, melena), além daqueles sintomas associados a alterações hematológicas (sudorese noturna, emagrecimento, trombose ou sangramentos, anemia ou policitemia, infecções recorrentes ou leucostase) e o rastreio de sintomas infecciosos (odinofagia, tosse, expectoração, disúria, polaciúria, dor local, febre, calafrios etc.). A história epidemiológica com ênfase em viagens recentes também tem grande valia.

EXAME FÍSICO

Baço

Baseia-se essencialmente na percussão e na palpação, porém sabe-se que compreendem técnicas com baixa sensibilidade, alta variabilidade interexaminador e que devem ser interpretadas conjuntamente a fim de uma melhor acurácia diagnóstica. A percussão maciça do espaço de Traube tem sensibilidade de 62% e especificidade de 72% para esplenomegalia, sendo a obesidade e o período pós-prandial importantes fatores confundidores.² O baço palpável evidenciou especificidade de 92% para esplenomegalia.^{3,4} Há discordância com relação à semiotécnica da palpação esplênica, tendo diferentes técnicas sido consideradas equivalentes, e a escolha entre elas ocorre de acordo com a preferência do clínico.⁵ Tanto a percussão quanto a palpação, quando combinadas, apresentam sensibilidade de 46% e especificidade de 97%. Dada a alta especificidade da palpação esplênica, exames de imagem confirmatórios não se fazem necessários nesses casos, porém são geralmente utilizados para investigar outras anormalidades no baço e documentar seu tamanho como um parâmetro pré-tratamento.

Geral

Analogamente à anamnese, diante da esplenomegalia, torna-se mandatório correlacioná-la com outros achados. Edema de membros inferiores, hepatomegalia e turgência jugular falam a favor de causa congestiva, provavelmente cardíaca. Já fígado não palpável, ascite, circulação colateral abdominal, telangiectasias, ginecomastia, rarefação de pelos e eritema palmar indicam cirrose. Petequias, hematomas e descoramento podem sugerir causa hematológica, bem como linfonodomegalia, que pode também indicar causa infecciosa.

ABORDAGEM

Esplenomegalia diagnosticada previamente

Sugere-se tratar a causa de base com terapia apropriada.

Esplenomegalia com diagnóstico provável

Recomenda-se realizar testes apropriados para confirmar a suspeita diagnóstica.

Esplenomegalia sem diagnóstico ou sem causa evidente

Sugere-se iniciar investigação pelo laboratório com ênfase no hemograma, triagem infecciosa, sorologias, função hepática e esfregaço de sangue periférico. Se resultados inconclusivos, pode-se lançar mão da tomografia computadorizada de tórax e abdome e referenciar o paciente ao hematologista, além de indicar biopsias de linfonodo ou medula óssea, conforme a suspeita. Nos casos extremos em que o diagnóstico permanece nebuloso, pode-se realizar a esplenectomia diagnóstica.

INVESTIGAÇÃO

Laboratório

Geral e específico para a etiologia suspeita, bem como sorologias. O esfregaço de sangue periférico pode trazer informações valiosas na diferenciação entre causas infecciosas e hematológicas.

Imagen

Sugere-se iniciar a investigação pela ultrassonografia abdominal total com Doppler de veia porta, sendo a definição de baço normal o comprimento < 13 cm ou sua espessura ≤ 5 cm. A tomografia computadorizada, método no qual o baço normal é definido por comprimento < 10 cm, a ressonância magnética e PET-CT são utilizadas geralmente para investigação complementar de estruturas abdominais e outros processos patológicos.

Biopsia

Trata-se de um procedimento com risco de sangramento e que traz informações que poderiam ser obtidas de outras formas, não sendo, desse modo, recomendada.

Esplenectomia diagnóstica

Pode ser realizada em casos extremos nos quais o valor do diagnóstico supera a morbimortalidade cirúrgica e complicações em longo prazo tal qual o maior risco de infecções por microrganismos encapsulados. Quando realizada, as principais causas são linfoma/leucemia (57%), sarcoma/carcinoma metastático (11%), cisto/pseudocisto (9%) e neoplasia vascular benigna/maligna (7%).⁶

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Reilly RA. Splenomegaly in 2,505 patients at a large university medical center from 1913 to 1995. 1963 to 1995: 449 patients. West J Med. 1998;169:88.
2. Barkun AN, Camus M, Meagher T, Green L, Coupal L, De Stempel J et al. Splenic enlargement and Traube's space: how useful is percussion? Am J Med. 1989;87:562.
3. McGee S. Evidence-based physical diagnosis Philadelphia: Elsevier; 2018.
4. Blackburn CR. On the clinical detection of enlargement of the spleen. Australas Ann Med. 1953;2:78.
5. Barkun AN, Camus M, Green L, Meagher T, Coupal L, De Stempel J et al. The bedside assessment of splenic enlargement. Am J Med. 1991;91:512.
6. Kraus MD, Fleming MD, Vonderheide RH. The spleen as a diagnostic specimen: a review of 10 years' experience at two tertiary care institutions. Cancer. 2001;91:2001.

Diego Holanda • Fauze Lutfe Ayoub

INTRODUÇÃO

As neoplasias mieloproliferativas crônicas (NMP) compreendem um grupo de doenças que compartilham mutações ativadoras de vias de sinalização intracelular envolvidas na hematopoiese com preservação da diferenciação celular e que culminam no aumento importante da massa eritrocitária, leucocitária ou plaquetária:

- BCR-ABL negativas:
 - Policitemia vera (PV)
 - Trombocitopenia essencial (TE)
 - Mielofibrose primária (MFP)
- Leucemia mieloide crônica (LMC)
- Leucemia neutrofílica crônica
- Leucemia eosinofílica crônica não especificada
- Neoplasia mieloproliferativa não classificável.

Consequentemente a esse aumento celular significativo, vários casos podem progredir para fibrose medular ou transformação leucêmica. Nas últimas décadas, descobriu-se que, em 90% dos casos, há mutações-chave em genes específicos envolvidos na fisiopatologia dessas enfermidades, implicando em novos tratamentos e na estratificação prognóstica (Tabela 58.1). Cerca de 60% dos pacientes apresentam apenas uma mutação específica, a maioria das quais esporádicas e somáticas.

Neste capítulo, serão abordadas as quatro principais entidades desse grupo: PV, TE, MFP e LMC.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Entidade associada à translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, conhecida como cromossomo Philadelphia (Ph), que promove um rearranjo dos genes *BCR* e *ABL1*, gerando uma proteína de fusão BCR-ABL com atividade de tirosinoquinase constitutiva. Apresenta incidência anual de 1 a 2 casos por 100 mil habitantes ao ano, principalmente entre os 50 e 60 anos de idade.

Tabela 58.1 Principais genes mutados nas neoplasias mieloproliferativas crônicas.

- *JAK2* (*Quinase de Janus 2*): gene mais afetado
- *Calcireticulina* (*CARL*): segundo gene mais afetado
- *Receptor da trombopoetina* (*MPL*)
- Genes *BCR* e *ABL*: translocação entre os cromossomos 9 e 22, dando origem à proteína quimérica BCR-ABL (cromossomo Philadelphia)

Caracteristicamente, há leucocitose com desvio escalonado à esquerda, com dosagem de fosfatase neutrofílica baixa (ao contrário da reação leucemoide, que apresenta níveis elevados), e esplenomegalia de grande monta (podendo atingir a fossa ilíaca esquerda e cruzar a cicatriz umbilical). Destacam-se, também, adinamia, hiporexia e emagrecimento, bem como trombocitose, basofilia e eosinofilia comumente no sangue periférico.

Na medula óssea, encontra-se hiperplasia do setor granulocítico com maturação preservada. Clinicamente, a doença se caracteriza em três fases. A fase inicial, denominada crônica, tem evolução

indolente com excelente resposta aos agentes orais, podendo evoluir para a fase acelerada, caracterizada por, pelos menos, um dos seguintes critérios: 10 a 19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, > 20% de basófilos em periferia, plaquetas < 100 mil/ μ l não relacionado à terapia, plaquetas > 1 milhão não responsivo à terapia, esplenomegalia progressiva e aumento da contagem de leucócitos não responsivo à terapia ou evolução citogenética. A última fase, geralmente precedida pela anterior, denominada crise blástica, é definida pela presença de ≥ 20% de blastos em sangue periférico/medula ou *clusters* de blastos em biopsia de medula óssea ou presença de infiltrados de blastos extramedulares.

Diagnóstico

Baseia-se nos achados típicos já descritos no sangue periférico e/ou medula associado com a existência de Ph ou da proteína BCR-ABL1 por métodos citoquímicos ou por biologia molecular.

Tratamento

Na maioria dos pacientes, o controle adequado e prolongado da doença pode ser atingido com inibidores de tirosinoquinase (ITK), como o imanitibe, constituindo o tratamento inicial de escolha. Nos quadros refratários, pode-se optar por ITK de segunda geração (dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe) ou agentes citotóxicos, como a hidroxiureia (HU). Por fim, o transplante alogênico de medula óssea representa uma proposta curativa, embora, por seus riscos, seja reservado para casos refratários em fase acelerada ou crise blástica.

A resposta ao tratamento é avaliada preferencialmente pela quantificação do transcrito de BCR-ABL1 em sangue periférico por reação em cadeia da polimerase quantitativa, pela redução da contagem de leucócitos e pela avaliação citogenética do Ph.

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS BCR-ABL NEGATIVAS

Como descrito, a principais etiologias são PV e TE, que apresentam características clínicas semelhantes e se caracterizam pelo risco elevado de trombose, hemorragias e evolução para mileofibrose e para leucemia mieloide aguda, além de MFP. As três condições apresentam peculiaridades patológicas e moleculares semelhantes, destacando-se as mutações nos genes de JAK2, CALR e MPL, a partir de um progenitor mieloide medular. A mutação JAK2V617F é a mais prevalente, encontrada em 95% dos pacientes com PV, 65% naqueles com MFP e 55% naqueles com TE.

Os sintomas gerais mais comuns desse grupo são fadiga, problemas de concentração, empachamento, inatividade, sudorese noturna, prurido, desconforto abdominal, dor óssea, perda de peso e febre, interferindo na qualidade e na expectativa de vida dos pacientes.

Apesar das diversas semelhanças entre essas doenças, um dos principais desafios consiste nas diferentes características clínicas de cada uma, com grande variabilidade quanto aos riscos e às complicações da doença e da progressão para leucemia.

Policitemia vera

O paciente diagnosticado com PV apresenta um aumento na contagem de eritrócitos independentemente dos mecanismos de regulação da eritropoese. Geralmente, surge em pacientes com 60 ou 70 anos, com uma sobrevida média de 10,9 anos após o diagnóstico. A causa mais comum de morte nesses casos é a trombose. Entre as principais características clínicas ao diagnóstico, destacam-se hipertensão arterial, prurido (pode ser seguido de banho quente – prurido aquagênico), sintomas vasomotores (eritromelalgia), sangramentos e eventos trombóticos. No exame físico, observam-se pletora facial, sinais de hiperviscosidade (hiperemia conjuntival e veias retinianas engurgitadas ao fundo de olho) e sinais de escoriações cutâneas decorrentes de coçadura por prurido.

Na fase tardia da doença, o paciente apresenta um risco de fibrose medular ou desenvolvimento de leucemia aguda. A evolução da doença cursa em três fases: a inicial, fase prodromática ou pré-policitemica, na qual há discreta eritrocitose; a pletórica, em que ocorre um excesso de células eritrocitárias; e a tardia, de esgotamento ou de consumo, na qual ocorre fibrose medular.

Diagnóstico

Existem três critérios maiores ou dois critérios maiores e um critério menor:

- Critérios maiores: hemoglobina > 16,5 g/dl para homens e > 16 g/dl para mulheres ou hematocrito > 49% em homens e hematocrito > 48% em mulheres ou aumento de massa eritrocitária. Biopsia de medula óssea constatando hipercelularidade para idade com proliferação proeminente das séries eritroide, granulocítica e megacariocítica, com megacariócitos maduros pleomórficos. Presença da mutação JAK2V617F
- Critérios menores: eritropoetina sérica abaixo do limite inferior e formação *in vitro* de colônia eritroide endógena.

Tratamento

Independentemente do risco, todos os pacientes devem usar ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses e flebotomia, objetivando hematócrito < 45%. A HU é o citorredutor mais comumente associado ao tratamento. A interferona-alfa (IFN-alfa) constitui outra alternativa terapêutica com benefícios, como a correção dos índices hematimétricos a despeito dos efeitos colaterais que limitam seu uso. O ruxolitinibe é um inibidor da JAK1/JAK2 utilizado em pacientes que tiveram uma resposta inadequada ou com intolerância à HU. Em geral, o ruxolitinibe proporciona melhores benefícios clínicos em comparação às terapias disponíveis.

Trombocitopenia essencial

Caracteriza-se pela elevação do número de plaquetas no sangue periférico e acentuada hiperplasia de megacariócitos na medula óssea com tendência a eventos trombóticos e hemorrágicos. Contudo, outros setores medulares também podem estar afetados qualitativa ou quantitativamente. Alguns pacientes desenvolvem doença de Van Willebrand adquirida (DVW) e podem, portanto, apresentar fenômenos hemorrágicos mesmo com um número de plaquetas acima de 1 milhão/ μl . A idade média ao diagnóstico é de 60 anos, e tem incidência de 1 a 2,5 casos/100 mil por ano.

Em torno de 90% dos casos, apresentam mutações somáticas adquiridas em JAK2, CALR ou MPL. Entre as NMP, a TE apresenta o melhor prognóstico, em virtude de sua baixa taxa de transformação leucêmica em pacientes não tratados. Apesar de baixa, a transformação leucêmica pode levar de 1,7 a 16 anos, além de poder haver transformação em síndrome mielodisplásica.

Diagnóstico

É necessário o preenchimento dos quatro critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS):

- Contagem de plaquetas $\geq 450 \cdot 10^9/\ell$
- Biopsia de medula óssea constatando proliferação de linhagem megacariocítica com aumento em número e tamanho de megacariócitos maduros. Sem desvio à esquerda significativo da granulopose ou da eritropose de neutrófilos
- Ausência de critérios da OMS para PV, PMF, LMC, síndrome mielodisplásica ou outra neoplasia mieloide
- Mutação JAK2, CALR ou MPL
- Presença de um marcador clonal ou ausência de trombocitose reativa.

Tratamento

No momento, não há tratamento disponível que possibilite a cura ou previna a leucemização com aumento da sobrevida, havendo, portanto, controle de sintomas e redução das complicações com o início da terapia. A decisão em iniciar tratamento específico baseia-se na estratificação do risco de eventos trombóticos a partir do escore *International Prognostic Score of Thrombosis in World Health Organization* (IPSET-thrombosis):

- Alto risco: história de trombose em qualquer idade e/ou idade > 60 anos + mutação JAK2V617F
- Intermediário risco: idade > 60 anos, sem mutação na JAK2 e sem história de trombose
- Baixo risco: idade ≤ 60 anos + mutação na JAK2 e sem história de trombose
- Muito baixo risco: idade ≤ 60 anos, sem mutação na JAK2 e sem história de trombose.

Em pacientes de alto risco, geralmente preconiza-se o tratamento com citorredução (HU com dose ajustada para atingir níveis plaquetários entre 100 mil e 400 mil) somada à anticoagulação ou ao AAS, embora seja controversa nos demais grupos.

O uso de AAS (40 a 100 mg 1 a 2 vezes/dia) possibilita o controle da maioria dos sintomas vasomotores e também reduz o risco de eventos trombóticos, estando contraindicado em pacientes que desenvolvem DVW, casos em que está indicado o uso de HU apenas em eventos trombóticos. Todos os pacientes devem cessar o tabagismo e controlar os fatores de risco cardiovasculares.

Mielofibrose primária

Entidade decorrente da fibrose da medula óssea, corresponde à menos comum das NMP e com incidências abaixo de 2 casos/100 mil habitantes nos mais variados estudos. A média de idade ao diagnóstico é de 67 anos. Os principais achados são a fadiga intensa associada ao aumento do volume abdominal por esplenomegalia (podendo haver hepatomegalia também) significativa decorrente da eritropose extramedular. Como descrito anteriormente, pode ser primária ou secundária à TE e à PV.

O envolvimento ósseo decorrente da fibrose medular é capaz de resultar em dores articulares e ósseas importantes, preferencialmente nas extremidades e de difícil tratamento. Lesões osteoescleróticas podem estar presentes, assemelhando-se a metástases de carcinomas.

No sangue periférico, há anemia progressiva multifatorial progredindo para a necessidade de terapia transfusional de repetição. No esfregaço periférico, caracteristicamente são encontrados dacriócitos (hemácias em forma de lágrima), precursores eritroides nucleados e leucócitos jovens. Tais achados são

vistos também em infiltrações medulares por metástases de neoplasias sólidas (mama e próstata) ou de doenças granulomatosas. A contagem de plaquetas e de leucócitos é variável, podendo estar acima ou abaixo dos limites normais.

O aspirado de medula óssea é caracteristicamente seco por dificuldade de coleta do material e os achados mais comuns consistem em hiperplasia neutrofílica e megacariocítica. A biopsia de medula óssea é necessária para o diagnóstico (ver adiante), sendo observada fibrose extensa com a coloração de prata (reticulina) ou tricromo. Estão associados a presença de hiperplasia atípica megacariocítica e osteoesclerose.

A maioria dos pacientes apresenta mutações em *JAK2* (60 a 65%), *CALR* (20 a 25%) e *MPL* (5%), com pior prognóstico e uma sobrevida média de 5,7 anos. A principal causa de morte consiste em transformações leucêmicas (causa mais comum), infecções, sangramentos, tromboses, falência cardíaca, falência hepática, surgimento de outra neoplasia, falência respiratória e hipertensão pulmonar.

A evolução da doença tem duas fases, a inicial, fase pré-fibrótica, que apresenta uma medula óssea hipercelular, evoluindo para fase fibrótica, na qual há substituição do tecido hematopoético por fibras reticulínicas.

Diagnóstico

A fase fibrótica é definida por três critérios maiores e um menor (Tabela 58.2).

Tratamento

O transplante alógênico de medula óssea constitui o único tratamento com potencial curativo. A maioria dos pacientes não é apta ao transplante, sendo referenciados a tratamentos com foco no alívio de sintomas, como ruxolitinibe (único inibidor de *JAK2* disponível para mielofibrose), HU ou irradiação esplênica. Nos pacientes, refratários a tais medidas paliativas, pode-se optar por esplenectomia. Para o tratamento da anemia, podem ser necessários suporte transfusional, andrógenos exógenos e a associação de talidomida (ou seus derivados, como a lenalidomida) com corticosteroides.

Tabela 58.2 Critérios diagnósticos de mielofibrose.

Maiores

- Proliferação megacariocítica acompanhadas por reticulina e/ou fibrose graus 2 ou 3
- Ausência de critérios para PV, TE, LMC e SMD
- Mutações: *JAK2*, *CALR*, *MPL*, *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2* ou *SR3B1*

Menores (confirmados em duas dosagens consecutivas)

- Anemia
- Leucócitos $\geq 11.000/\mu\text{l}$
- Esplenomegalia palpável
- Lactato desidrogenase elevada
- Leucoeritroblastose

BIBLIOGRAFIA

- Alvarez-Lárran A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernández-Boluda JC, Ferrer-Marín F et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012;119:1363-9.
- Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer Journal*. 2018;8(2):1-11.
- Chauffaille MLLF. Myeloproliferative neoplasms: a review of diagnostic criteria and clinical aspects. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(4):308-16.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1031-7.
- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information

- from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):392-7.
- Geyer HL, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how? *Blood.* 2014;124:3529-37.
- Hasselbalch HC. A new era for IFN-alpha in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Expert Rev Hematol.* 2011;4:637-55.
- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Leucemia mieloide crônica. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2003;49(1):5-8.
- JAKAFI® (ruxolitinib) Full Prescribing Information. Wilmington: Incyte Corporation; 2016.
- Leite AB, Silva HF, Nogueira OL. Trombocitemia essencial. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2001;23(1):49-51.
- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell.* 2005;7(4):387-97.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Ciloni D et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013;368(1):22-33.
- O'Sullivan J, Mead AJ. Heterogeneity in myeloproliferative neoplasms: Causes and consequences. *Advances in Biological Regulation.* 2018.
- Spivak JL. Myeloproliferative Neoplasms. *The New England Journal of Medicine.* 2017;376:2168-81.
- Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood.* 2002;100:4272-90.
- Swedlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* IARC Press, 2008.
- Tefferi A. Overview of the myeloproliferative neoplasms. *UpToDate;* 2018.
- Vannucchi AM, Harrison CN. Emerging treatments for classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017;129:693-703.

Márcio Abdalla de Abreu Pimenta • Vinícius Molla

INTRODUÇÃO

Linfócitos são células pequenas, divididas em células B [maturadas na medula óssea (MO), responsáveis pela imunidade humorai] células T (maturadas no timo, responsáveis pela imunidade celular) e uma minoria de células NK (*natural killer*).

Linfocitose refere-se a um aumento nos linfócitos no sangue periférico ($> 4 \times 10^9 / \ell$), podendo ser reativa ou clonal. Processo reativo é uma expansão policlonal, podendo refletir mais de um subtipo de linfócito (B, T, NK), enquanto linfocitose maligna envolve a expansão de um único clone. A linfocitose reacional pode ser secundária a doenças infecciosas ou não infecciosas.

Entre as causas infecciosas, a principal doença viral é a mononucleose infecciosa, transmitida pelo vírus Epstein-Barr (EBV). O quadro clínico consiste em febre, linfadenopatia, faringoamigdalite e linfocitose, podendo haver linfócitos grandes granulares (linfócitos atípicos). Outras doenças infecciosas, como *influenza*, citomegalovírus (CMV), toxoplasmose, HIV, HTLV-1, hepatites virais, adenovírus, *pertussis*, doença da arranhadura do gato, tuberculose e sífilis, também são causas de linfocitose reacional.

Já entre as causas não infecciosas, destacam-se timoma (mesmo após a retirada do tumor), síndrome DRESS, estresse intenso (trauma, *status epilepticus*, infarto agudo do miocárdio), doença do soro, doenças autoimunes, secundária a medicamento e esplenectomia.

As doenças linfoproliferativas crônicas constituem doenças clonais e compreendem as neoplasias de células B e T/NK maduras, sendo os linfomas B os mais prevalentes. Os principais exemplos de leucemias e linfomas serão expostos neste capítulo.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA/LINFOMA LINFOCÍTICO DE PEQUENAS CÉLULAS

A leucemia linfoцитica crônica (LLC)/linfoma linfoцитico de pequenas células (LLPC) correspondem à mesma doença, diferenciando-se apenas pela circulação dos linfócitos B clonais na primeira, enquanto na segunda apresenta-se apenas na forma de adenomegalias.

A LLC caracteriza-se pelo acúmulo progressivo de linfócitos B maduros, funcionalmente incompetentes, no sangue periférico, na MO, nos linfonodos, no baço, no fígado e, mais raramente, em outros órgãos.

Trata-se da leucemia mais comum em adultos (25 a 30% de todas as leucemias), com 2,5/100 mil casos por ano, é mais predominante em idosos (acima de 70 anos, $> 20/100$ mil), com idade média ao diagnóstico de 65 anos e predominância de 2:1 para homens.

Quadro clínico

Cerca de 70% são assintomáticos, com linfocitose incidental ($> 5 \times 10^9 / \ell$) em hemograma de rotina. Linfadenopatia indolor, esplenomegalia, hepatomegalia e sintomas B são achados comuns, bem como infecção de repetição por hipogamaglobulinemia adquirida, especialmente herpes-zóster e infecções respiratórias. Também podem surgir fenômenos autoimunes, como anemia hemolítica autoimune (AHAI) e trombocitopenia autoimune.

Exames complementares

- Hemograma: linfocitose ($> 5 \times 10^9 / \ell$), geralmente por volta de $> 20 \times 10^9 / \ell$, podendo ser muito maior ($300 \times 10^9 / \ell$). Em estágios avançados, pode haver anemia, trombocitopenia e neutropenia
- Esfregaço de sangue periférico: linfocitose com aparência madura, pequenos linfócitos e sombras nucleares. Também é possível encontrar prolinfócitos ($> 10\%$ e $< 55\%$)
- Imunofenotipagem: CD19+, CD5+, CD23+, CD20+fraco, CD200++, CD22+fraco/negativo, CD79b+fraco/negativo, CD43+fraco, slgk+ ou slg ℓ +fraco, slgM+fraco, CD11 c+fraco/negativo, FMC7 negativo, CD10 negativo e CD103 negativo

- Biopsias de MO e de linfonodo não são necessárias para fechar o diagnóstico
- Citogenética/FISH: possui valor prognóstico, com evolução clonal com o tempo:
 - Deleção do 17q: muito ruim
 - Deleção de 11q: ruim
 - Trissomia 12: prognóstico intermediário
 - Deleção de 13q: bom prognóstico
- Outros fatores de mau prognóstico: IgHV não mutado, idade > 65 anos, elevação de beta-2-microglobulina, mutações de p53 ou cariotípico complexo.

Diagnóstico

É firmado quando há $> 5 \times 10^9/\ell$ linfócitos monoclonais com imunofenótipo característico.

O estadiamento é apresentado nas Tabelas 59.1 a 59.4.

Tabela 59.1 Estadiamento de Rai modificado.

Nível de risco	Estágio		Sobrevida média (% de pacientes)
Baixo	0	Linfocitose isolada ($> 15 \times 10^9/\ell$ e 40% em MO)	> 13 anos (30%)
Intermediário	I	Estágio 0 + linfonodomegalia	8 anos (25%)
	II	Estágio 0 a I + organomegalia (fígado e/ou baço)	5 anos (25%)
Alto	III	Estágio 0 a II + anemia (Hb < 11 g/dl)	2 anos (10%)
	IV	Estágio 0 a II + trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/\ell$)	1 ano (10%)

Tabela 59.2 Estadiamento clínico de Binet.

Estágio	Características clínicas	Sobrevida média (% de pacientes)
A	Hb ≥ 10 g/dl e plaquetas ≥ 100.000 e < 3 regiões linfoideas aumentadas	12 anos (60%)
B	Hb ≥ 10 g/dl e plaquetas ≥ 100.000 e ≥ 3 regiões linfoideas aumentadas	5 anos (30%)
C	Hb ≤ 10 g/dl e plaquetas < 100.000 e qualquer número de regiões aumentadas	2 anos (10%)

Tabela 59.3 CLL-IPI.

Características	Fator adverso	Pontuação
Idade	> 65 anos	1
Estagio clínico	RAI I-IV ou Binet B-C	1
Alfaeta-2-microglobulina	> 3,5 mg/l	2

IgHV	Não mutado	2
Del(17 p) e/ou mutação p53	Presente	4

Tabela 59.4 CLL-IPI: estratificação.

Risco	Pontuação	Sobrevida global em 5 anos
Baixo	0 a 1	93%
Intermediário	2 a 3	79%
Alto	4 a 6	63%
Muito alto	7 a 10	23%

Tratamento

Aproximadamente dois terços dos pacientes com LLC não necessitam iniciar o tratamento no momento do diagnóstico. São indicações para tratamento:

- Falência medular progressiva ($Hb < 10 \text{ g/dl}$ ou plaquetas $< 100 \times 10^9/\ell$)
- Linfadenopatia maciça ($> 10 \text{ cm}$) ou esplenomegalia ($> 6 \text{ cm}$ abaixo do rebordo costal esquerdo)
- Comprometimento extranodal sintomático
- Anemia hemolítica ou trombocitopenia autoimunes refratárias a corticosteroide
- Sintomas constitucionais (fadiga extrema, febre por mais de 2 semanas, sudorese noturna, perda ponderal $> 10\%$ em 6 meses)
- Linfocitose progressiva com aumento $> 50\%$ em 2 meses ou tempo de duplicação previsto < 6 meses, infecções de repetição.

As opções terapêuticas variam de acordo com a idade e as comorbidades do paciente, sendo os principais esquemas: R-FC (rituximabe, fludarabina, ciclofosfamida); R-Benda (rituximabe e bendamustina), ibrutinibe (inibidor de tirosinoquinase de Bruton); clorambucila (agente alquilante) em associação com anti-CD20 (rituximabe ou obinutuzumabe).

LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS/TRICOLEUCEMIA

Rara doença linfoproliferativa de baixo grau de células B associada a esplenomegalia, pancitopenia e células pilosas típicas no sangue periférico e na MO.

Quadro clínico

Sintomas não específicos como dispneia, perda ponderal, fadiga, infecções recorrentes, esplenomegalia (podendo ser maciça), hepatomegalia, linfadenopatia incomum e hemorragias.

Exames complementares

Hemograma com pancitopenia, monocitopenia marcante, neutropenia e sangue periférico com células pilosas incomuns (apresentam projeções citoplasmáticas irregulares). A imunofenotipagem consiste em CD11 c+, CD25+, CD103+, CD19+, CD20+, CD5-, CD10-, CD21- e CD23. Biópsia de MO pode ser difícil por fibrose.

LEUCEMIA GRANULAR LINFOCÍTICA

Caracterizada por um aumento de linfócitos granulares no sangue periférico, pode ter fenótipo de célula T (85% dos casos) ou NK (15% dos casos), e cada um deles seguir um curso agressivo ou indolente.

Célula T

Quadro clínico

A maioria dos pacientes apresenta sintomas relacionados com neutropenia, como infecções de repetição e febre. Pode haver hepatomegalia e esplenomegalia, sudorese noturna, perda ponderal, artralgia, prurido e rash. A associação com doenças autoimunes é comum.

Exames complementares

Hemograma com aumento pequeno/moderado ($< 10 \times 10^9/l$) de linfócitos totais, neutropenia crônica, anemia leve e trombocitemia incomum. Os linfócitos apresentam-se como células grandes, com grânulos azurofílicos distintos. A MO pode ser pouco acometida. A imunofenotipagem é positiva para CD3+, CD8+, CD16+ e CD56, confirmando a clonalidade de linfócito T (rearranjo TCR).

Célula NK

Quadro clínico e laboratorial

A forma indolente é mais branda que a leucemia granular linfocítica de células T, com neutropenia menos marcada e menos infecção, também sem hepatoesplenomegalia. A imunofenotipagem consiste em CD2+, CD3-, CD56+ e CD57.

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA B

Rara neoplasia de linfócitos B composta por prolinfócitos (que são células B maduras), a leucemia prolinfocítica (PLL) apresenta comportamento mais agressivo que a LLC e diferenças morfológicas.

Quadro clínico

Sintomas constitucionais, esplenomegalia maciça e linfonodomegalia mínima.

Exames complementares

Hemograma com leucocitose ($> 100 \times 10^9/l$), bem como anemia e trombocitopenia comuns. Cursa com $> 55\%$ de prolinfócitos (entre 10 e 55% pode ser considerado LLC/PLL), morfologicamente células linfoides grandes com citoplasma abundante e núcleo central. MO difusamente infiltrada. A imunofenotipagem consiste em CD20+, CD19+, CD22+, CD79a, FMC7+, CD10-, CD25- e CD103.

LEUCEMIA-LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATLL)

Trata-se de uma neoplasia agressiva, com prognóstico ruim, de linfócitos T CD4+ causado por HTLV-1, com distribuição geográfica em áreas endêmicas: Caribe, partes da América Central e do Sul, e África ocidental e central. Transmissão do HTLV-1 tem três rotas principais: vertical, parenteral, sexual. O período de latência é longo, podendo durar mais de 40 anos.

Quadro clínico

Pode variar de acordo com a forma clínica (aguda, crônica e linfomatose). Na forma aguda, o quadro costuma cursar com história de piora progressiva do estado geral, com infecções oportunistas, dor abdominal, diarreia, derrame pleural e sintomas respiratórios (invasão leucêmica dos pulmões). A linfadenopatia constitui um sintoma comum, e a hepatomegalia e a esplenomegalia são mais raras. As formas linfomatosa e crônica apresentam evolução mais lenta, acometimento cutâneo e linfonodomegalia mais proeminente.

Exames complementares

Hemograma com leucocitose importante ($500 \times 10^9/l$) na forma aguda, anemia e trombocitopenia. Sangue periférico com células linfoides com núcleo em forma de "trevo" ou "flor", sorologia positiva para HTLV-1. MO com infiltração difusa. A imunofenotipagem consiste em CD4+, CD25+, CD7- e CD8.

LINFOMA NÃO HODGKIN

Linfoma não Hodgkin (LNH) é um grupo de doenças clonais malignas histológica e biologicamente heterogêneas que surgem do sistema linfoide, com apresentação clínica que varia imensamente, de indolente até agressivo. Linfoma [Hodgkin (LH) e LNH] é o câncer hematológico mais comum (5% dos casos totais de câncer), com uma incidência anual de 15 por 100 mil casos e que aumenta com a idade.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem uma classificação extensiva com mais de 80 tipos diferentes de linfoma. O comportamento clínico dos linfomas representa o principal determinante das estratégias de manejo, já que os protocolos se baseiam em classificações de doença de baixo e alto graus.

Quadro clínico

Varia de acordo com o grau da doença: baixo grau geralmente tem doença disseminada ao diagnóstico, porém com pouco sintoma e história longa, enquanto alto grau apresenta história aguda de adenomegalia rapidamente crescente com sintomas constitucionais. Na maioria dos casos, há doença nodal, linfonodomegalia indolor, podendo haver organomegalia, envolvimento orofaríngeo, de sistema nervoso central, trato gastrintestinal e cutâneo.

Exames complementares

Solicitar análise histológica com imuno-histoquímica de biopsia excisional de linfonodo ou massa extranodal, sendo a biopsia por agulha grossa uma opção. Hemograma e esfregaço de sangue periférico podem mostrar células de linfoma circulantes. DHL e beta-2-microglobulina são fatores prognósticos. Deve-se solicitar sorologia para HIV para todos os pacientes.

Solicitar punção lombar para doença de alto grau com envolvimento de MO, testicular, renal, parameníngeo, paravertebral, periorbital e de seios paranasais.

O exame de imagem, tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/TC), deve ser feito antes do início, no meio e no fim do tratamento. O ecocardiograma é solicitado no pré-tratamento.

Exemplos de LNH com linfocitose importante

- Linfoma difuso de grandes células B: LNH mais comum e bastante agressivo. Atualmente, pode ser dividido em centro germinativo, células B ativas ou quanto à translocação do MYC e BCL-2 ou BCL-6 (*double-HIT*)
- Linfoma folicular: segundo tipo de linfoma mais comum, com história arrastada de adenopatia periférica indolor, que pode crescer e regredir. Apesar da grande carga tumoral, os pacientes geralmente não têm outro sintoma além do próprio crescimento linfonodal
- Linfoma de células de manto: LNH de células B maduras, com curso variável e que pode se manifestar tanto como doença mais agressiva quanto como doença indolente
- Linfoma da zona marginal esplênica: LNH de células B incomum, que geralmente inicia com esplenomegalia, linfocitose e citopenias por hiperesplenismo. Há sintomas B e linfonodomegalia, além de associação com a infecção por hepatite C
- Síndrome de Sézary: variante leucêmica agressiva de linfoma de células T cutâneo com um número alto de células malignas (Sézary) no sangue periférico. Cursa com eritrodermia e linfadenopatia generalizadas, com prurido que dura semanas a meses, infecções oportunistas, alopecia e, eventualmente, acometimento de outros órgãos envolvidos.

Linfoma de Hodgkin

O LH surgido a partir de células B pós-centrogerminativas, contém uma minoria de células neoplásicas (células de Reed-Sternberg e variantes) em um pano de fundo inflamatório. Incidência bimodal: 20 a 29 anos e acima de 60 anos. Apresenta dois subgrupos principais:

- LH clássico, subtipos: esclerose nodular (70%), celularidade mista (25%), em linfócitos (5%) e com depleção linfocitária (1%)
- LH predomínio linfocitário nodular: forma rara, mais indolente que o LH clássico.

Quadro clínico

Propaga-se pelas cadeias linfonodais contíguas e costuma iniciar com linfadenopatia cervical assintomática. Linfonodomegalia peri-hilar e mediastinal pode causar sintomas compressivos locais (veia cava superior, brônquio) ou invasão direta (pulmão, costela, pericárdio). Um terço dos pacientes tem sintomas B ao diagnóstico (perda ponderal, sudorese noturna e febre). A esplenomegalia é mais comum que a hepatomegalia. Podem acontecer invasão de MO e envolvimento extranodal. Prurido e dor linfonodonal induzidos por ingestão de álcool são típicos do LH, porém raros.

Exames complementares

Hemograma pode ter anemia normo/normo, leucocitose, eosinofilia e trombocitose reativa leve. Biopsia excisional de linfonodo é necessária para o diagnóstico, com avaliação histológica e imuno-histoquímica. Punção por agulha grossa representa uma opção, porém a punção por agulha fina é inadequada e está contraindicada. A presença de células de Reed-Sternberg define o diagnóstico de LH clássico.

Exame de imagem

Deve-se solicitar PET/CT antes do tratamento, após dois ciclos e no fim do tratamento. Prova de função pulmonar e avaliação de fração de ejeção podem ser solicitadas de acordo com o esquema proposto de quimioterapia. O estadiamento do LH clássico é feito de acordo com os critérios de Ann Arbor (Tabela 59.5). Estágios I e II indicam doença limitada e estágios III e IV são considerados doença avançada.

Tabela 59.5 Classificação de Ann Arbor com modificação de Cotswolds.

Estágio	Características
Estágio I	Envolvimento de uma região linfonodal (LN)/estrutura (baço, timo, anel de Waldeyer) ou um sítio extranodal

Estágio II	Envolvimento de duas ou mais regiões LN do mesmo lado do diafragma; envolvimento de 1 órgão extranodal e 1 região LN do mesmo lado do diafragma
Estágio III	Envolvimento de regiões LN/estruturas em ambos os lados do diafragma, pode ser acompanhado de envolvimento localizado de órgão extranodal ou sítio
Estágio IV	Envolvimento difuso de um ou mais sítios extranodais (medula óssea, fígado ou outros locais extranodais não contíguos com LN)
A	Ausência de sintomas constitucionais (sintomas B)
B	Febre > 38°C, perda ponderal > 10% em 6 meses ou sudorese noturna

BIBLIOGRAFIA

- Connors JM. Risk assessment in the management of newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125:1693.
- Davidis MS. Approach to the adult with lymphocytosis or lymphocytopenia. UpToDate; 2018. [online] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-lymphocytosis-or-lymphocytopenia>.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
- Provan A. Oxford handbook of clinical haematology. Oxford: Oxford University Press; 2016.

*Yuri Cardoso R. Beckedorff Bittencourt •
Tiago Costa de Pádua*

CÂNCER DE MAMA

Trata-se do tipo de câncer mais comum em mulheres, com exceção do câncer de pele não melanoma. Nas últimas décadas, sua mortalidade aumentou no país, fato possivelmente explicado pela maior exposição a fatores de risco, graças ao processo de urbanização e mudanças no estilo de vida, somado ao envelhecimento da população.

O uso de álcool, o excesso de peso e a inatividade física após a menopausa são alguns dos fatores de risco para o câncer de mama considerados modificáveis (alvo de ações de prevenção). O rastreamento é fundamental para a detecção e o diagnóstico precoces, possibilitando tratamentos mais efetivos e com redução de mortalidade nessa população.

Rastreamento

A atual recomendação do Ministério da Saúde para rastreio do câncer de mama na população geral consiste na realização de mamografia a cada 2 anos em mulheres de 50 a 69 anos, cujo maior benefício se dá em mulheres entre 60 e 69 anos. Entretanto, existe um debate atual sobre a idade em que deve ser iniciado o rastreamento, sendo recomendado pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) a sua realização anualmente com mamografia a partir dos 40 anos. Além disso, em pacientes consideradas de alto risco para o câncer de mama (p. ex., aquelas com história familiar positiva ou com mutação genética conhecida), o rastreamento pode ser iniciado em uma idade mais precoce.

A eficácia do exame clínico das mamas na mortalidade por esse tipo de câncer é desconhecida, logo não há recomendações sobre essa modalidade por parte do Ministério da Saúde, sendo incerto o balanço entre possíveis danos e benefícios.

Torna-se importante destacar que o Ministério da Saúde é contra o ensino do autoexame para fins de rastreamento desse câncer, já que evidências não mostraram eficácia na redução da mortalidade, além de aumentar intervenções desnecessárias para a investigação diagnóstica em virtude de resultados falsopositivos.

Por fim, não existem evidências científicas disponíveis que mostram o benefício e a eficácia de nenhum outro método de imagem na diminuição da mortalidade geral por câncer de mama, tanto isoladamente quanto em conjunto com a mamografia. Desse modo, o Ministério da Saúde também se coloca contra o rastreamento com ressonância magnética, ultrassonografia, termografia ou tomossíntese.

Estratégias para reconhecimento precoce

O Ministério da Saúde encoraja a orientação da população, principalmente mulheres, sobre as mudanças fisiológicas das mamas durante a vida e alerta sobre os principais sinais e sintomas do câncer de mama.

Os serviços de saúde devem estar aptos a prestar esclarecimentos sobre dúvidas em relação a alguma alteração suspeita nas mamas, bem como o acolhimento, a correta investigação das queixas clínicas e o encaminhamento precoce para serviços especializados. São alertas para identificação de sinais e sintomas suspeitos:

- Qualquer nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos
- Nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos, que persistem por mais de um ciclo menstrual
- Nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que vem aumentando de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade
- Descarga papilar sanguinolenta unilateral

- Lesão eczematosa da pele que não responde a tratamentos tópicos
- Homens com mais de 50 anos com tumoração palpável unilateral
- Linfadenopatia axilar
- Aumento progressivo do tamanho da mama com a ocorrência de sinais de edema, como pele com aspecto de casca de laranja
- Retração na pele da mama
- Mudança no formato do mamilo.

ÊNCER COLORRETAL

No Brasil, com exceção do câncer de pele não melanoma, é o terceiro câncer mais incidente entre homens e o segundo entre mulheres. Cerca de 80% dos carcinomas colorretais não apresentam metástases ao diagnóstico, sendo passíveis de tratamento potencialmente curativo, por isso a importância do rastreio e do diagnóstico precoces.

Rastreamento

O rastreio de pacientes com risco para desenvolver câncer colorretal deve começar aos 50 anos de idade, como indicado pelo Ministério da Saúde. Recentemente, a American Cancer Society (ACS) publicou novas diretrizes para a abordagem da doença, anunciando que o rastreamento do câncer colorretal deveria começar aos 45 anos para adultos com risco médio, considerando um aumento na incidência de câncer colorretal nessa população. Aquelas com idade entre 76 e 85 anos devem ter o rastreio individualizado, não sendo indicado para todos, tornando-se necessária a discussão entre riscos e benefícios. Pacientes com mais de 85 anos não devem ser rastreados, pela ausência de estudos que comprovem o benefício do rastreamento nessa população e o elevado risco de complicações advindas da realização de colonoscopia.

Em indivíduos com risco elevado de câncer colorretal, recomenda-se uma triagem mais precoce e frequente. Pacientes com parentes de primeiro grau cujo diagnóstico de câncer colorretal foi dado antes dos 60 anos de idade devem ser submetidos à colonoscopia aos 40 anos, ou quando forem 10 anos mais jovens que a idade que seu familiar tinha quando diagnosticado com câncer – a opção que vier antes.

Frisa-se que muitas estratégias estão disponíveis atualmente. Não existe uma estratégia considerada a melhor, sendo preferível aquela a que o paciente realmente aderirá. Vale ressaltar, entretanto, que, caso a colonoscopia não seja utilizada como estratégia primária de rastreio, deverá ser solicitada na sequência, sempre que outro exame estiver alterado. Alguns dos exames de rastreio incluem:

- Pesquisa de sangue oculto nas fezes: os testes imunoquímicos fecais têm a vantagem de não exigir restrições dietéticas, enquanto aqueles feitos com base em guaiacó podem ser falsamente positivos na presença de certos alimentos. Podem ser combinados com exame de DNA anormal de células cancerosas nas fezes
- Endoscopia: sigmoidoscopia flexível ou colonoscopia
- Exame radiológico: colonoscopia virtual por tomografia computadorizada (TC)
- Teste de marcadores moleculares com base no sangue, como o sept 9 DNA metilado (sept9).

Solicitar preferencialmente colonoscopia, e, após resultado do exame dentro dos parâmetros de normalidade, repeti-la a cada 10 anos. Trata-se de um exame sensível e específico, que possibilita a realização de polipectomia e biopsias, mas que não está isento de riscos de complicações e necessita de boa preparação intestinal prévia.

Outra estratégia, suportada por evidências, consiste na solicitação de sangue oculto nas fezes anualmente ou a cada 2 anos. Quando de teste positivo, a colonoscopia deverá ser realizada em seguida. Essa estratégia também mostrou redução da mortalidade.

A solicitação inicial de retossigmoidoscopia flexível é, também, outra opção. Trata-se de um exame endoscópico que exige menor preparação para ser realizado, porém com benefício limitado à detecção de câncer no cólon distal (até 60 cm do ânus). Após exame dentro dos parâmetros de normalidade, deverá ser repetido a cada 5 anos.

Estudos avaliando o impacto da colonoscopia virtual por TC sobre a mortalidade e a incidência do câncer colorretal são limitados. As desvantagens desse método de rastreio são a exposição à radiação e a dificuldade de visualizar pólipos menores e planos. Apesar das controvérsias, pode ser utilizada como rastreio a cada 5 anos.

ÊNCER DE PULMÃO

A prevenção é mais efetiva que o rastreio quando o objetivo refere-se a diminuir a incidência e a mortalidade do câncer de pulmão, principal causa de morte associada ao câncer. A promoção da cessação do tabagismo é essencial, já que esse hábito é considerado a causa da doença em 85 a 90% dos casos.

Algumas características da doença são favoráveis à criação de estratégias de rastreio, como fatores de risco identificáveis, direcionamento para indivíduos de alto risco, alta morbidade e mortalidade, fase pré-

clínica longa em alguns subtipos e evidência de tratamento mais eficaz nas fases iniciais da doença.

A detecção precoce do câncer de pulmão pode aumentar a taxa de cura e permitir uma abordagem cirúrgica menor. Entretanto, a implementação da estratégia de rastreio requer que os resultados sejam corretamente interpretados e acompanhados, além de, quando feito o diagnóstico, este seja abordado de modo ágil e eficiente.

Os estudos disponíveis atualmente demonstram que a TC de tórax com baixa dosagem de radiação é mais sensível que a radiografia de tórax para a identificação de pequenos cânceres de pulmão assintomáticos.

Apesar de não existir uma atual recomendação por parte do Ministério da Saúde para rastreamento do câncer de pulmão, deve ser considerado para pacientes de alto risco entre 55 e 80 anos, com alta carga tabágica (acima de 30 maços-ano) e que ainda fumam ou pararam de fumar nos últimos 15 anos. Utiliza-se a TC de tórax com baixa dosagem de radiação anualmente, como recomenda a US Preventive Services Task Force (USPSTF) nos EUA. Contudo, deve-se cessar o rastreio em indivíduos que já pararam de fumar há mais de 15 anos ou com baixa expectativa de vida.

CÂNCER DE COLO UTERINO

Quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil, seu principal fator de risco é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), e os principais subtipos oncogênicos compreendem os 16 e 18. É transmitido principalmente por via sexual. Outros fatores de risco consistem em tabagismo, início precoce da vida sexual, múltiplos parceiros, multiparidade, baixo nível socioeconômico e imunodepressão.

Prevenção

O uso de preservativos pode prevenir parcialmente a transmissão do HPV, porém a principal forma de prevenção é a vacinação, cuja melhor ocasião, segundo demonstrado por estudos, se dá na faixa etária entre 9 e 14 anos, antes do início da vida sexual e época em que a produção de anticorpos é maior.

Atualmente, o Ministério da Saúde disponibiliza a vacina HPV quadrivalente (tipos 6, 11, 16 e 18) para meninas de 9 a 14 anos de idade (14 anos, 11 meses e 29 dias) e para meninos de 11 a 14 anos de idade (14 anos, 11 meses e 29 dias). O esquema é composto por duas doses (0 e 6 meses). A meta consiste em vacinar 80% da população-alvo.

Pessoas de ambos os sexos, de 9 a 26 anos, vivendo com HIV/AIDS, independentemente do CD4, também devem ser vacinadas, bem como pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos, de medula óssea e os oncológicos. O esquema vacinal consiste na administração de três doses (0, 2 e 6 meses).

Rastreamento

O exame citopatológico de amostra coletada do colo do útero representa a estratégia de rastreio amplamente adotada para o câncer de colo uterino e suas lesões precursoras. Países que dispõem de ampla cobertura de rastreio realizado a cada 3 a 5 anos apresentam redução significativa de incidência desse tipo de câncer. Um dos desafios do Brasil refere-se à mudança do padrão do rastreio, que deve deixar de ser oportunístico e passar a ser organizado, aumentando a cobertura populacional.

Segundo o Ministério da Saúde, o início da coleta deve ser aos 25 anos em mulheres que já iniciaram atividade sexual. Em mulheres até 24 anos, a incidência desse câncer é muito baixa e o método de rastreamento se apresenta menos eficiente. Já as mulheres que nunca tiveram atividade sexual não apresentam risco de desenvolver câncer de colo uterino por não terem sido expostas aos subtipos oncogênicos do HPV, não devendo, portanto, ser submetidas ao rastreio.

Os dois primeiros exames precisam ser anuais, e, depois de dois resultados citopatológicos consecutivos sem alterações, os próximos realizados a cada 3 anos. O rastreio deve seguir até os 64 anos e ser interrompido quando os dois últimos citopatológicos estiverem normais nos últimos 5 anos. Para mulheres com mais de 64 anos que nunca se submeteram ao exame, recomenda-se realizar dois exames com intervalo de 1 a 3 anos; se ambos estiverem normais, interromper o rastreio.

Em gestantes, as recomendações de periodicidade e faixa etária são iguais às das demais mulheres, em que o pré-natal representa uma oportunidade para coleta de exame citopatológico.

Em mulheres imunossuprimidas, como aquelas infectadas pelo vírus HIV, em uso de imunossupressores ou transplantadas, o rastreio deve ser mais frequente. Recomendam-se dois exames semestrais após o início da atividade sexual; se normais, manter o seguimento anual.

Em mulheres HIV+ com CD4 abaixo de 200 células/mm³, recomenda-se acompanhamento semestral para coleta de exame citopatológico. Diretrizes norte-americanas recomendam o encaminhamento para colposcopia para complementação do rastreio. O exame da vulva e da região perianal deve ser cuidadoso nessas pacientes. Vale ressaltar que as pacientes que fazem uso adequado de terapia antirretroviral para HIV têm a história natural da doença muito semelhante à das mulheres soronegativas.

CÂNCER DE PRÓSTATA

Mais frequente entre os homens, com exceção dos tumores de pele não melanoma, é o segundo que mais mata a população masculina. Apesar de sua importância, o Ministério da Saúde, em consonância com outros países, não recomenda a implementação de programas de rastreamento em virtude da ausência de estudos que comprovem a redução da mortalidade com tais estratégias.

Rastreamento

As evidências disponíveis mostram que os danos da prática de solicitação de teste do antígeno prostático específico (PSA), associado ou não ao toque retal, podem superar os benefícios.

Apesar de incertezas ainda existirem, na maior parte dos estudos não foi evidenciada diferença de mortalidade entre os grupos de homens rastreados e não rastreados para câncer de próstata. Os resultados falso-positivos, os sobrediagnósticos e os sobretratamentos promoveram danos à saúde dos homens rastreados. Além disso, parte dos cânceres detectados precocemente não levaria a manifestações clínicas nem à morte.

A American Urological Association (AUA), endossada pela Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), recomenda que homens entre 50 e 75 anos procurem um profissional de saúde para discutir os riscos e benefícios do rastreamento do câncer de próstata. Nos subgrupos com elevado risco, como aqueles com forte histórico familiar e negros, deve-se iniciar o rastreamento a partir dos 45 anos quando indicado.

Estratégias para reconhecimento precoce

As recomendações atuais no Brasil consistem na mudança de estilo de vida para hábitos mais saudáveis, no esclarecimento à população sobre riscos e incertezas dos benefícios do rastreio e na capacitação de profissionais de saúde para reconhecerem os sinais e os sintomas da doença. Homens que demandam espontaneamente a realização de exames de rastreamento devem ser informados sobre os riscos e possíveis benefícios associados a essa prática. São sinais de alerta para o câncer de próstata:

- Dificuldade de urinar
- Demora em iniciar e finalizar o ato urinário
- Sangue na urina
- Diminuição do jato urinário
- Necessidade de urinar mais vezes durante o dia ou à noite.

BIBLIOGRAFIA

- Brasil. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada). Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
- Deffebach M, Humphrey L. Screening for lung cancer. UpToDate; 2018. Disponível em: www.uptodate.com. Acesso em: 28 out. 2018.
- Inadomi J. Screening for colorectal neoplasia. New England Journal of Medicine. 2017;376(16):1598-600.
- Migowski A, Silva GA, Dias MBK, Diz MDP, Sant'Ana DR, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II – Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. Cad Saúde Pública. 2017;34(6):e00074817.
- Ministério da Saúde. Caderno de Atenção Primária Rastreamento. Brasília, 2010. 89 p.
- Ministério da Saúde. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2016.
- Ministério da Saúde. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2015.
- Ministério da Saúde. Monitoramento das ações de controle do câncer de próstata. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2014.
- Sociedade Brasileira de Urologia. Diretrizes guia de bolso – uma referência rápida para os Urologistas. Rio de Janeiro: SBU; 2017.

Parte 8

Infectologia

Ana Clara Branches Simões • Victor Cabelho Passarelli • Mauricio Mendonça do Nascimento

INTRODUÇÃO

Infecções sexualmente transmissíveis (IST) podem ser definidas como uma série de síndromes clínicas adquiridas e transmitidas majoritariamente pelo contato sexual (oral, vaginal e/ou anal) sem proteção, causadas por diversos microrganismos, como vírus, bactérias, fungos e parasitas. Sua incidência vem crescendo em todos os grupos populacionais, principalmente adultos jovens, tornando-se primordiais o diagnóstico e o tratamento precoces, de modo a evitar complicações graves e a quebrar a cadeia de transmissão.

Atualmente, o termo “IST” é preferível a “DST” (doenças sexualmente transmissíveis) porque a palavra “doença” pode passar a ideia errônea de que é necessário ter algum sinal ou sintoma para definir essa entidade clínica, enquanto “infecção” sugere, apropriadamente, que a transmissão ocorra mesmo na ausência daqueles.

ABORDAGEM

Paciente com suspeita de infecção sexualmente transmissível

É preciso obter os antecedentes pessoais e sexuais de todo paciente com queixas clínicas sugestivas de IST, como úlceras genitais, corrimento uretral ou dor pélvica, incluindo:

- Contato com alguém com IST nos últimos 90 dias
- Modalidade de relação sexual (oral, vaginal, anal)
- Uso de preservativo (regular ou irregular)
- Número de parceiros nos últimos 30 e 180 dias
- Sexo dos parceiros sexuais
- Tempo entre última relação sexual e início dos sintomas
- Histórico prévio de outras IST
- Uso de drogas ilícitas.

A partir disso, a história e o exame físico devem ter enfoque na queixa principal e na ocorrência ou não de sintomas sistêmicos, que guiarão a abordagem diagnóstica e terapêutica. Além disso, todo paciente com diagnóstico de IST deve ser orientado e estimulado a realizar sorologias para HIV, sífilis, hepatites B e C, mesmo quando assintomático.

Paciente com úlcera genital

Apresentação clínica

Após detalhar o histórico pessoal e sexual, conforme descrito no item anterior, o paciente com úlcera genital precisa ser questionado sobre sintomas específicos, já que algumas IST causadoras de úlceras têm características marcantes e, apesar de terem valor preditivo baixo, podem auxiliar no diagnóstico clínico e na abordagem sindrômica das úlceras. Os agentes etiológicos de cada IST e seus sinais e sintomas típicos são descritos na Tabela 61.1.

Tabela 61.1 Agentes etiológicos e apresentação clínica das infecções sexualmente transmissíveis.

Agente etiológico	Infecção sexualmente transmissível	Sinais e sintomas típicos	Observação
-------------------	------------------------------------	---------------------------	------------

Herpes-vírus simples (I e II)	Herpes genital	Múltiplas vesículas agrupadas que evoluem para úlceras rasas, dolorosas e pruriginosas	Latência viral nos nervos acometidos, com reativação 12 meses após primoinfecção em 60 a 90% dos casos
<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis	Úlcera única, regular, bem delimitada, indolor, com borda endurecida e fundo limpo, que desaparece após 2 a 6 semanas, mesmo sem tratamento	Se não tratada, evolui para sífilis secundária com sintomas sistêmicos, como máculas eritematosas difusas, condiloma plano em mucosas, alopecia em clareira e madarose
<i>Chlamydia trachomatis</i> (sorotipos L1, L2 e L3)	Linfogranuloma venéreo	Exulceração ou pápula indolor genital, que evoluiu para linfonodomegalia inguinal unilateral, dolorosa	Se não tratada, ocorrem supuração e fistulização de linfonodos acometidos, ocasionando graves sequelas, como elefantíase genital e proctocolite hemorrágica
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Cancro mole/cancroide	Múltiplas lesões irregulares, dolorosas, com borda eritêmato-edematosas e fundo sujo, com exsudato necrótico, amarelado e mau cheiro	Autoinoculação é frequente
<i>Klebsiella granulomatis</i>	Donovanose	Úlcera de borda hipertrófica, bem delimitada, de coloração vermelho-vivo e	Úlcera genital crônica e rara, endêmica nas regiões tropicais

sangramento fácil. Frequentes lesões em espelho, por autoinoculação

Sífilis

O cancro duro, a lesão clássica da sífilis primária (Figura 61.1), é rico em *Treponema pallidum*, apresentando-se como úlcera única, indolor, com borda eritematosa e endurecida, fundo limpo, que aparece no local de inoculação do agente etiológico.

O período de incubação médio é de 21 dias, variando de 1 a 90 dias. Depois de 2 a 6 semanas, essa lesão desaparece espontaneamente mesmo sem tratamento. No entanto, cerca de 6 semanas a 6 meses após a fase primária, podem surgir máculas eritematosas (roséolas; Figura 61.2) ou pápulas distribuídas pelo tronco, eritema palmoplantar, placas esbranquiçadas dolorosas em mucosas (condiloma plano; Figura 61.3), alopecia em clareira, madarose e linfonodomegalias difusas (classicamente, na região epitroclear), caracterizando a sífilis secundária.

Raramente, podem ocorrer manifestações neurológicas (meningites) e/ou oftálmicas (uveítis) caracterizando a neurosífilis. Ainda sem tratamento, as lesões secundárias podem desaparecer, e a doença entra em uma fase de latência, com duração variável de meses até anos ou décadas, evoluindo para seu estágio terciário e final, com múltiplas complicações e sequelas sistêmicas, marcadamente cardíacas e neurológicas. A doença pode ter período assintomático de duração variável, chamado de sífilis latente – se menor que 1 ano, é chamada de sífilis latente recente; se maior que 1 ano, latente tardia. Quando não se pode caracterizar, é denominada sífilis latente de tempo indeterminado.

Herpes genital

O quadro clínico do herpes genital pode-se dividir em primoinfecção herpética (Figura 61.4) e recidivas. A primoinfecção surge após um período de cerca de 1 semana após o contato com o HSV 1 ou 2, sendo caracterizada por vesículas com base eritematosa, muito dolorosas e pruriginosas, normalmente acompanhadas de linfonodomegalia regional e sintomas sistêmicos, como febre, mialgias e mal-estar. Como vírus, apresenta tropismo para nervos periféricos, havendo migração para núcleos ganglionares locais, onde fica em estado de latência, até ser reativado. Quando isso ocorre, há a recidiva da infecção, e normalmente o quadro torna-se menos intenso que a infecção inicial, mas as lesões têm características semelhantes: vesículas dolorosas e pruriginosas agrupadas, em geral na mesma região da infecção inicial.

Cancro mole

Afecção de contágio exclusivamente sexual, o cancro mole (ou cancroide) é causado pelo *Haemophilus ducreyi*. O quadro clínico típico refere-se a múltiplas úlceras dolorosas, irregulares, com borda eritêmatoedematosa, fundo sujo, exsudato necrótico e mau cheiro, sendo frequente a autoinoculação (Figura 61.5). Em até 50% dos pacientes, há migração do agente etiológico para linfonodo inguinal, causando o clássico “bubão”, caracterizado por aumento doloroso e fistulizante de linfonodo regional (inguinal ou femoral), em geral ocorrendo drenagem espontânea por orifício único.



Figura 61.1 Cancro duro no sulco balanoprepucial, lesão típica da sífilis primária.



Figura 61.2 Máculas eritematosas (rosóolas) em tronco e membros superiores em paciente com sífilis secundária.



Figura 61.3 Placas esbranquiçadas e dolorosas (condiloma plano) em região mucosa de pênis de paciente com sífilis secundária. O paciente também apresentava pápulas eritematosas distribuídas pelo tronco.



Figura 61.4 Vesículas e úlceras em região prepucial, com edema e eritema local em paciente com primoinfecção herpética.

Linfogranuloma venéreo

Os sorotipos L1, L2 e L3 da *Chlamydia trachomatis* são os agentes etiológicos dessa IST, cuja apresentação mais típica consiste na linfadenopatia inguinal unilateral, precedida de uma fase de inoculação, que se caracteriza por pústula ou exúlcerações indolor na região genital ou anal e que desaparece sem deixar sequela. Como é indolor e involui espontaneamente, pode passar despercebida em muitos casos. No entanto, se não for tratada, a infecção evolui para fase de sequelas com fistulização e supuração de linfonodos múltiplos, fundidos em grande massa, levando a casos graves e irreversíveis de elefantíase genital e proctocolite hemorrágica.

Donovanose

Infecção rara, endêmica da região tropical, causada pela bactéria *Klebsiella granulomatis*, apresenta-se como uma úlcera genital crônica, de aspecto hipertrófico e conteúdo vermelho-vivo, com sangramento fácil e, comumente, lesões em espelho, por autoinoculação.

Diagnóstico

Idealmente, todo exsudato de úlcera genital deveria ser submetido a exame de análise a fresco, sendo possíveis a detecção do *T. pallidum* por microscopia em campo escuro, a realização do teste de Tzanck para diagnóstico de HSV e, ainda, métodos de biologia molecular (reação em cadeia da polimerase – PCR) para detecção de outras IST. Além disso, estão disponíveis em centros de referência o teste rápido para sífilis e sorologia com não treponêmico (VDRL) e treponêmico, comumente utilizados.



Figuras 61.5 Úlceras irregulares com borda eritêmato-edematosas e fundo sujo em região de freio balanoprepucial.

No entanto, esses métodos não estão sempre disponíveis na prática clínica e, portanto, de acordo com diretrizes do Ministério da Saúde, na prática ambulatorial é necessária a utilização de abordagem e tratamento sindrômico, de modo a reduzir a cadeia de transmissão e o desenvolvimento de complicações com o abandono do seguimento (Figura 61.6).

Tratamento

O tratamento da donovanose, entre outras IST, é apresentado na Tabela 61.2.

Paciente com corrimento uretral

Apresentação clínica

O paciente com queixas típicas de uretrite, como secreção uretral de aspecto mucoide a purulento, disúria, prurido e dor uretral (independentemente da micção) e eritema na região do meato uretral, deve ser abordado. Ao exame físico, frequentemente é possível realizar manobra de expressão uretral, na qual se observa eliminação de conteúdo mucopurulento, corroborando o diagnóstico sindrômico de uretrite.

Agentes etiológicos

Os dois agentes etiológicos mais importantes das uretrites são as bactérias *Neisseria gonorrhoeae* (gonorreia) e *C. trachomatis* (clamídia). Mais raramente, podem ser causados por *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, enterobactérias e, ainda, o parasita *Trichomonas vaginalis*.

Uretrite gonocócica/gonorreia

Os sintomas típicos da infecção gonocócica (diplococos Gram-negativos) dependem do local de acometimento primário (uretra, endocérvice, reto, faringe ou conjuntiva). De modo geral, na uretrite gonocócica, ocorrem corrimento mucopurulento em grande quantidade e disúria intensa no homem. Na mulher, a infecção é assintomática na maioria dos casos. Faringite e proctite gonocócica causam sintomas na minoria dos casos, mas, quando ocorrem, caracterizam-se por dor e secreção purulenta no local.

Uretrite não gonocócica/clamídia

Quando a bacterioscopia pela coloração de Gram e a cultura da secreção uretral são negativas para os gonococos, a infecção leva o nome de uretrite não gonocócica, sendo a *C. trachomatis* o agente etiológico mais comum. O quadro clínico é semelhante, mas pode ser menos intenso e mais prolongado, até em apresentação subaguda, com disúria e secreção uretral de aspecto mucoide. A infecção na mulher também é

assintomática, motivo pelo qual frequentemente não é tratada, um fator de risco importante para desenvolvimento de doença inflamatória pélvica e infertilidade.

Diagnóstico

Baseia-se em um dos três achados clínicos e laboratoriais, evidenciando infecção pelos agentes descritos:

- Drenagem mucopurulenta à expressão uretral no exame físico
- Bacterioscopia pela coloração Gram de secreção uretral, apresentando > 5 polimorfonucleares (PMN) em lâmina de imersão. A coloração de Gram é preferível por se tratar de um método rápido para o diagnóstico de gonorreia em homens sintomáticos com corrimento uretral. A infecção gonocócica é estabelecida pela presença de diplococos Gram-negativos intracelulares em leucócitos polimorfonucleares
- Teste positivo de esterase leucocitária na urina de primeiro jato ou exame microscópico de sedimento urinário de primeiro jato, apresentando > 10 PMN por campo.

Se não houver nenhum desses critérios, pode ser realizado PCR para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, com elevadas especificidade e sensibilidade.

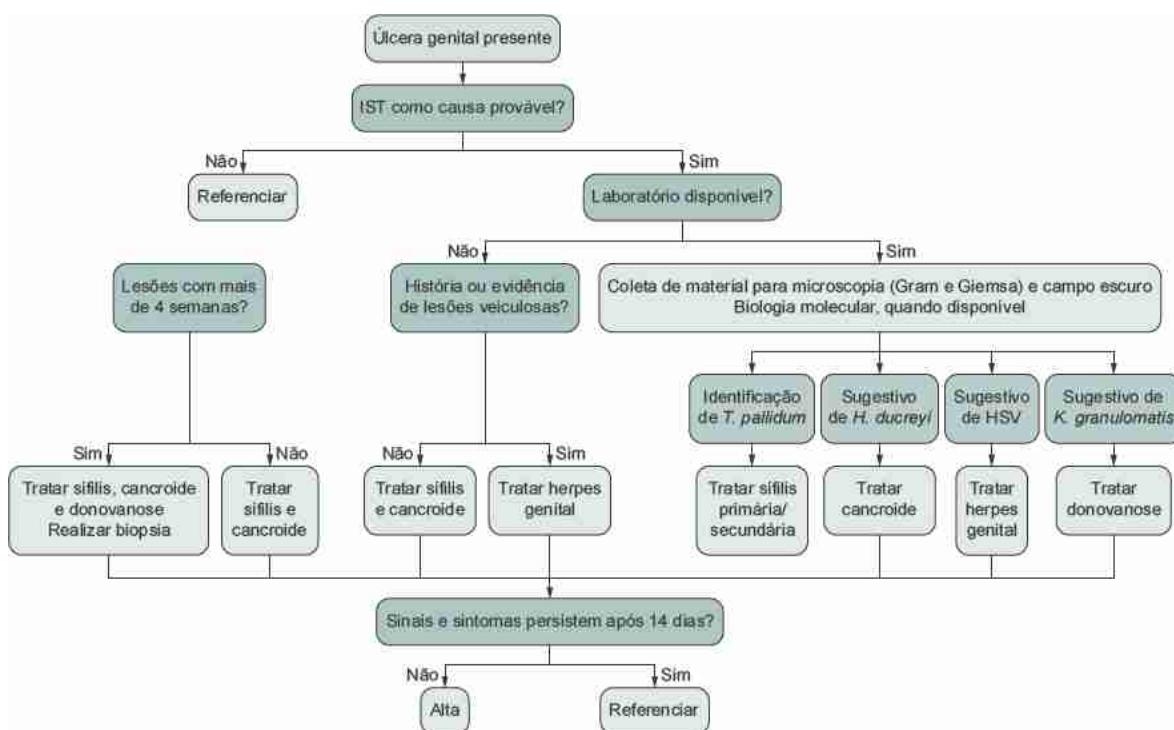


Figura 61.6 Abordagem e tratamento sindrômico da donovanose.

Tabela 61.2 Tratamento das infecções sexualmente transmissíveis.

IST	Tratamento recomendado	Comentário
Sífilis primária, secundária e latente recente (menos de 1 ano de evolução)	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, em dose única (1,2 milhão em cada glúteo) <i>ou</i> Doxiciclina 100 mg 12/12 h VO, por 15 dias (exceto em gestantes) <i>ou</i>	-

	Ceftriaxona 1 g, IM, 1 vez/dia durante 10 dias	
Sífilis latente tardia, latente de tempo indeterminado e terciária	<p>Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, 1 vez/semana por 3 semanas (1,2 milhão em cada glúteo – total 7,2 milhões UI)</p> <p><i>ou</i></p> <p>Doxiciclina 100 mg 12/12 h VO, por 30 dias (exceto em gestantes)</p> <p><i>ou</i></p> <p>Ceftriaxona 1 g, IM, 1 vez/dia durante 10 dias</p>	-
Herpes genital – primoinfecção	<p>Aciclovir 400 mg VO, 3 vezes/dia, por 7 dias</p> <p><i>ou</i></p> <p>Aciclovir 200 mg VO, 5 vezes/dia, por 7 dias</p>	Iniciar o tratamento o mais breve possível, associando sintomáticos como analgésicos e anti-inflamatórios
Herpes genital – recidiva	<p>Aciclovir 400 mg VO, 3 vezes/dia durante 5 dias</p> <p><i>ou</i></p> <p>Aciclovir 200 mg VO, 5 vezes/dia durante 5 dias</p>	De preferência, iniciar o tratamento no período prodromico para evitar piora dos sintomas
Cancro mole	<p>Azitromicina 1 g VO, em dose única</p> <p><i>ou</i></p> <p>Ceftriaxona 500 mg IM, em dose única</p>	Recomenda-se tratar parceiros, mesmo se assintomáticos
Linfogranuloma venéreo	<p>Doxiciclina 100 mg 12/12 h VO, por 21 dias</p> <p><i>ou</i></p> <p>Azitromicina 1 g VO, 1 vez/semana por 3 semanas</p>	Recomenda-se tratar parceiros, mesmo se assintomáticos
Donovanose	Doxiciclina 100 mg 12/12 h VO, por 21 dias ou até o desaparecimento das lesões	Critério de cura: desaparecimento da lesão. Não é necessário tratar parceiros

	<i>ou</i> Azitromicina 1 g VO, 1 vez/semana por 3 semanas ou até o desaparecimento das lesões	assintomáticos por causa da baixa infectividade
--	--	---

Abordagem sindrômica das uretrites

Como os métodos diagnósticos nem sempre estão disponíveis na prática clínica, procura-se realizar abordagem sindrômica das uretrites, de acordo com orientações do Ministério da Saúde, assim como a Figura 61.7.

Tratamento

A Tabela 61.3 apresenta uma sugestão de tratamento para as principais IST.

Tabela 61.3 Tratamento de escolha das infecções sexualmente transmissíveis.

IST	Tratamento de escolha
Uretrite gonocócica + uretrite não gonocócica	Ceftriaxona 500 mg, IM, em dose única + azitromicina 1 g VO, em dose única
Uretrite por clamídia	Azitromicina 1 g VO, em dose única
Uretrite por <i>Mycoplasma genitalium</i>	Azitromicina 1 g VO, em dose única

Obs.: conforme relatório de recomendação do Ministério da Saúde, em 2015, há indicação de substituição de ciprofloxacino por ceftriaxone para tratamento de uretrite gonocócica, tendo em vista a alta prevalência de cepas resistentes, principalmente nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais.

CONDILOMA ACUMINADO

As verrugas anogenitais (Figura 61.8) representam a manifestação clínica da infecção viral causada pelo papilomavírus humano (HPV), que apresenta mais de 200 tipos descritos. Desses, aproximadamente 40 infectam o trato anogenital. Dividem-se em dois grupos – os de baixo risco oncogênico (tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108) e os de alto risco oncogênico, com risco de malignização (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82).

Transmissão

A principal via de transmissão é sexual, sendo rara a transmissão por fômites. Pode também ocorrer transmissão vertical. Não é possível estabelecer tempo de latência da infecção até o desenvolvimento das lesões.

Quadro clínico

A apresentação pode ser de infecção clínica, subclínica ou latente. Na infecção clínica, a principal forma de apresentação é o condiloma acuminado, manifestado por pápulas verrucosas de tamanho variável (milímetros a centímetros), únicas ou múltiplas, superfície áspera, exofíticas, de cor variável, não dolorosas, localizadas em região anogenital.

Na infecção subclínica, as lesões do HPV são diagnosticadas pelo Papanicolaou e/ou colposcopia, as chamadas lesões acetobranca. Na infecção latente, não há manifestação clínica, porém testes moleculares detectam a incorporação celular do DNA viral.

Diagnóstico

Pode ser feito clinicamente com a visualização de lesões características na região anogenital. Lesões ativas apresentam branqueamento após uso de ácido acético a 10%, útil no diagnóstico diferencial de lesões em mucosas e semimucosas a olho nu, colposcopia e peniscopia.

O anatomoabiológico é empregado quando há dúvida diagnóstica, refratariedade ao tratamento e para afastar malignidade. Técnicas de hibridização *in situ* e PCR auxiliam na classificação do HPV em baixo e alto

risco oncogênico, úteis no seguimento clínico.

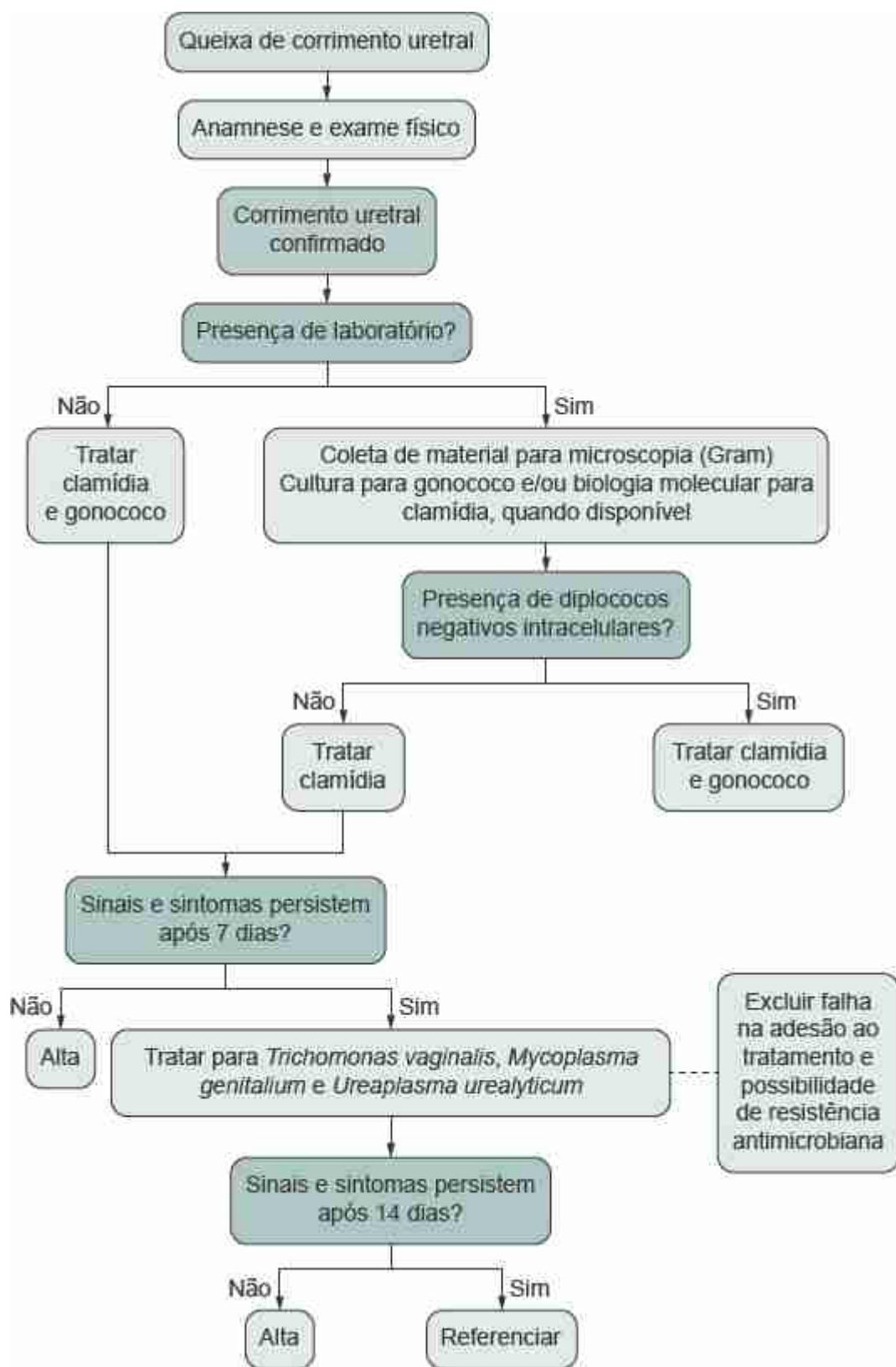


Figura 61.7 Abordagem sindrômica das uretrites.

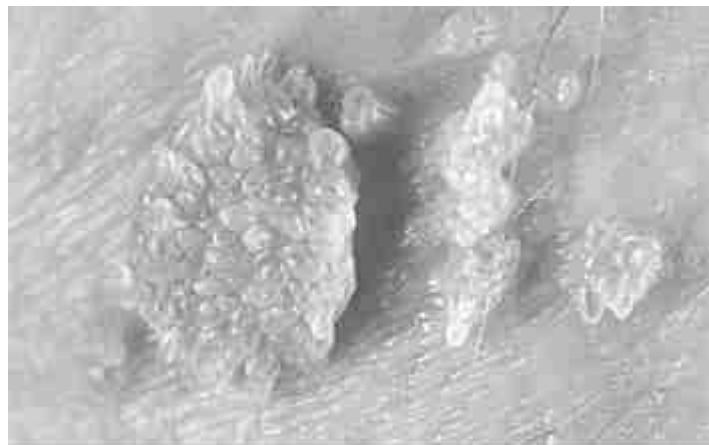


Figura 61.8 Condiloma acuminado: pápulas verrucosas de superfície irregular.

Tratamento

Seu objetivo consiste na remoção das verrugas aparentes, porém não há erradicação da infecção ou interferência na história natural do HPV.

Opções terapêuticas

- Podofilina 10 a 25%: substância antimitótica. Aplicar sobre as lesões, deixar agir por 4 h, com lavagem em seguida. Repetir a cada 7 a 14 dias. Falha terapêutica: ausência de resposta após seis aplicações. Contraindicada em gestantes
- Ácido tricloroacético (ATA) a 70 a 90%: cauterização química. Aplicar pontualmente nas verrugas e deixar secar até a lesão atingir um aspecto esbranquiçado. Repetir semanalmente. Pode ser usado em gestantes. Cursa com ulceração e dor no pós-procedimento
- Eletrocauterização: cauterização física com auxílio de um electrocautério sob anestesia local. Repetição quinzenal. Cursa com ulceração e dor no pós-procedimento
- Crioterapia: cauterização térmica por nitrogênio líquido ou CO₂, com ciclos de congelamento e descongelamento. Aplicação semanal por 20 a 30 s por lesão. Cursa com ulceração e dor no pós-procedimento
- Imiquimod: imunomodulador que estimula a liberação de citocinas e a ativação da imunidade contra o vírus antes da apresentação de antígeno do HPV. Aplicar 3 vezes/semana em dias alternados por até 12 semanas
- Exérese cirúrgica: as verrugas são retiradas por incisão tangencial com tesoura delicada, bisturi ou cureta. Usada quando há poucas lesões, lesões extensas ou intenção de enviar o material para o anatomo-patológico.

CORRIMENTOS VAGINAIS

Vaginose bacteriana

Infecção polimicrobiana anaeróbia com *Gardnerella vaginalis* e outros anaeróbios, como *Mobiluncus* e *bacteroides*, não é mais considerada uma IST, embora compreenda um importante diferencial no estudo dos corrimientos vaginais.

Quadro clínico

Caracterizado por um corrimento branco-acinzentado bolhoso, fluido, homogêneo, que piora após relação sexual ou menstruação. A resposta inflamatória é discreta. Apresenta odor fétido descrito como “odor de peixe podre” pela liberação de aminas voláteis.

Diagnóstico

É necessária a realização de exame ginecológico completo, com confirmação quando há três dos critérios de Amsel:

- Corrimento vaginal homogêneo, geralmente acinzentado e de quantidade variável
- pH vaginal: 4,5
- Teste de Whiff ou teste da amina (KOH 10%) positivo
- Presença de *clue cells* na bacterioscopia.

Tratamento

Pode ser tópico com metronidazol gel 100 mg/g, um medidor via vaginal por 5 noites, ou clindamicina 2%, um medidor via vaginal por 7 noites. O tratamento sistêmico é feito com metronidazol 500 mg 12/12 h VO, por 7 dias. Não há necessidade de tratamento do parceiro.

Tricomoníase

Infecção pelo protozoário oval anaeróbio flagelado *Trichomonas vaginalis*.

Transmissão

Via sexual, é considerada uma IST com necessidade de tratamento do parceiro.

Quadro clínico

Caracteriza-se pela ocorrência de corrimento amarelo/amarelo-esverdeado, bolhoso, fétido, com resposta inflamatória mais expressiva, causando colpite com aspecto de colo em framboesa. Pode haver disúria e dispureunia.

Diagnóstico

É necessária a realização de exame ginecológico completo. Faz-se o diagnóstico por meio da visualização direta dos protozoários móveis por exame bacterioscópico a fresco ou corado.

Tratamento

É feito com metronidazol 500 mg, 12/12 h VO, por 7 dias, ou metronidazol 2 g VO, dose única. O tratamento do parceiro é recomendado.

Candidíase

Cerca de 80 a 90% dos casos resultam de *C. albicans* e de 10 a 20% de outras espécies (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*).

Transmissão

A via sexual não é a principal forma de transmissão, uma vez que o agente pode fazer parte da flora endógena das mulheres.

Quadro clínico

Caracteriza-se por prurido vulvovaginal (principal sintoma), disúria, dispureunia, corrimento branco, grumoso, com aspecto de "leite coalhado", hiperemia e edema vulvar, com fissuras.

Diagnóstico

É necessário exame ginecológico completo, com o diagnóstico feito por meio da visualização direta de leveduras ou pseudo-hifas ou teste de pH vaginal (< 4,5).

Tratamento

- Primeira opção: miconazol creme a 2%, via vaginal, um aplicador por 7 dias, ou nistatina 100.000 UI, uma aplicação, via vaginal, à noite ao deitar-se, por 14 dias
- Segunda opção: fluconazol 150 mg VO, dose única ou itraconazol 100 mg, 2 comprimidos VO, 2 vezes/dia, por 1 dia.

Em casos de recorrência, usam-se as medicações de primeira e segunda opção por 14 dias ou fluconazol 150 mg VO, 1 vez/dia, nos dias 1, 4 e 7, seguido de terapia de manutenção com fluconazol 150 mg VO, 1 vez/semana, por 6 meses.

BIBLIOGRAFIA

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeutica_atencao_integral_pessoas_infeccoes_sexualmente_transmissiveis.pdf. Acesso em: 18 dez. 2018.

Rotta O, coordenador. Guia de Dermatologia: clínica, cirúrgica e cosmiátrica. Barueri: Manole; 2008. (Série guias de medicina ambulatorial e hospitalar.)

Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. Dermatologia de Fitzpatrick: atlas e texto. 7. ed. Porto Alegre: AMGH; 2015.

Maiky Carneiro da Silva Prata • Anna S. H. Park •
Aloísio Falqueto • Marcos César Florian •
Paula M. Peçanha Pietrobom

LEISHMANIOSES

Trata-se de infecções parasitárias causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e com duas formas de apresentação: leishmaniose tegumentar americana (LTA) e leishmaniose visceral (LV). São transmitidas pela picada de insetos flebotomíneos do gênero *Lutzomyia*, chamados de mosquito-palha ou birigui. A progressão para as diferentes formas de apresentação da doença depende tanto da imunidade do hospedeiro quanto da espécie de leishmania causadora da infecção. Cães domésticos e cavalos, além de roedores, marsupiais e outros representantes primatas, são reservatórios da doença.

Quadro clínico

Leishmaniose tegumentar americana

No Brasil, a LTA é normalmente causada pelas espécies *L. braziliensis*, *L. amazonensis* e *L. guyanensis*, com diferentes formas de apresentação, como mostram as Figuras 62.1 e 62.2.

Forma cutânea localizada

Nesses casos, a lesão inicial surge 2 semanas a 3 meses após a inoculação do parasito, no local da picada, como uma pápula eritematosa que, em mais de 85% dos pacientes, evolui para nódulo e úlceras de contorno circular, borda elevada, fundo granuloso, avermelhado com escassa secreção serossanguinolenta e nítido halo eritêmato-violáceo. Podem ser observadas também, em menor frequência, lesões verrucosas, vegetantes e papulares, tuberosas e placas infiltrativas.



Figura 62.1 Leishmaniose tegumentar americana **A.** Forma cutânea localizada. **B.** Forma cutânea disseminada.



Figura 62.2 Leishmaniose tegumentar americana de forma mucosa. **A.** Destrução de tecidos da cavidade nasal. **B.** Lesão infiltrativa de palato e orofaringe.

Em dois terços dos casos, trata-se de lesão única. Na maioria das vezes, não há sinal de flogose, com exceção da ocorrência de colonização secundária da superfície ulcerada por bactérias e leveduras. O tratamento baseia-se no uso de antimoniais, embora, em indivíduos com boa resposta imune celular, possa haver cura espontânea com regressão das úlceras entre 30 e 70 dias.

Leishmaniose mucosa

A forma mucosa caracteriza-se por infiltração, ulceração ou destruição de tecidos da cavidade nasal, faringe ou laringe meses ou anos após o quadro cutâneo primário, geralmente em indivíduos nos quais houve cura espontânea da lesão inicial. As queixas habituais são hiperemia e infiltração inflamatória local, particularmente no septo nasal, com aumento de volume da parte afetada, resultando em desconforto, ardência, aumento de secreção e, às vezes, pequenos episódios de sangramentos.

Com a evolução da doença, as lesões assumem caráter ulcerativo, mutilante, resultando em destruição do septo nasal e desabamento da pirâmide nasal. Também pode haver lesões em lábios, boca, orofaringe e laringe, repercutindo clinicamente em distúrbios da deglutição, dificuldade respiratória, rouquidão e disfonia.

Leishmaniose cutânea disseminada

Cerca de 2% das pessoas infectadas pela *L. braziliensis* evoluem com essa forma, apresentando, com frequência, lesões múltiplas de pele, em diferentes estágios de evolução, sugerindo a disseminação do parasita por via hematogênica, podendo estar associada ao comprometimento da mucosa.

O processo de disseminação se dá nos primeiros 3 meses de doença, com distribuição das lesões principalmente em face e membros superiores, podendo chegar a até dezenas de lesões secundárias na pele.

Leishmaniose difusa

Forma rara de apresentação no Brasil, caracteriza-se pela ocorrência de nódulos isolados ou agrupados, máculas, pápulas e placas infiltradas.

Leishmaniose visceral

Também conhecida como calazar, ocorre em apenas cerca de 5% das pessoas infectadas pela *L. infantum* ou *L. chagasi*, com um período de incubação médio de 2 a 5 meses e que pode abranger de poucas semanas a vários anos. A forma aguda da doença apresenta-se com febre de duração inferior a 4 semanas, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia. Torna-se importante ressaltar que o calazar produz a maior esplenomegalia da infância e uma das maiores entre adultos. Pode evoluir com icterícia, pancitopenia, desnutrição com acentuada hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia. Infecções bacterianas secundárias a leucopenia/neutropenia estão entre as principais causas de óbito.

Diagnóstico

De maneira geral, o diagnóstico das diversas apresentações das infecções por leishmania é clínico-epidemiológico e laboratorial. A Tabela 62.1 ilustra aspectos importantes relacionados com o diagnóstico dessa parasitose.

Tratamento

A LTA pode apresentar cura espontânea, porém a instituição do tratamento encurta os sintomas e reduz a chance de evolução para a forma mucosa, que pode ser mutilante. O calazar, quando não tratado, apresenta

letalidade de até 90%. As principais medicações utilizadas no Brasil, a posologia e as especificidades estão listadas na Tabela 62.2.

ESQUISTOSSOMOSE

Compreende uma infecção causada por trematódeos do gênero *Schistosoma*. No Brasil, a única espécie de importância epidemiológica é *Schistosoma mansoni*, com registro de casos nas regiões Nordeste, Sudeste e Sul. A infecção ocorre quando o ser humano, no contato com água-doce onde habitam moluscos do gênero *Biomphalaria*, sofre penetração na pele das cercárias liberadas pelo *Schistosoma* nas fezes desse caramujo.

No ser humano, o parasita completa sua maturação nos vasos do sistema porta e se acasala em vasos de pequeno calibre que irrigam a submucosa intestinal. As fêmeas liberam cerca de 300 ovos por dia, cujo interior contém miracídios, que chegam à luz intestinal e são eliminados nas fezes, contaminando novamente o ambiente. Agora na forma de miracídios, podem penetrar no tecido dos moluscos e perpetuar o ciclo de vida do parasita.

Tabela 62.1 Diagnóstico da leishmaniose.

Forma clínica	Métodos diagnósticos	Diagnóstico diferencial
Leishmaniose tegumentar	<ul style="list-style-type: none"> ■ Visualização do parasita em fragmento retirado da borda da lesão e análise por exame direto ou histológico. Cultura e PCR também podem ser realizadas no material ■ Testes sorológicos têm baixa especificidade e sensibilidade ■ Teste cutâneo de Montenegro não distingue infecção recente ou passada; negativo em 70% dos casos das formas cutâneas disseminadas 	<p>Cutânea: esporotricose, cromoblastomicose, paracoccidioidomicose, tuberculose, histoplasmose e carcinoma epidermoide</p> <p>Mucosa:</p> <p>paracoccidioidomicose, histoplasmose, hanseníase, sífilis terciária, granuloma necrosante da linha média e carcinomas epidermoides invasivos</p>
Leishmaniose visceral	<ul style="list-style-type: none"> ■ Visualização direta da amastigota em esfregaço de medula óssea (sensibilidade de 60 a 85%), aspirado esplênico (sensibilidade > 95%) ou de linfonodos (50%). Cultura e PCR desses tecidos também podem ser realizadas ■ Teste imunocromatográfico para detecção de anticorpos contra o antígeno recombinante cinesina - rK39 (S e E > 90%) 	Malária, esquistossomose, histoplasmose disseminada, febre tifoide, tuberculose miliar, leucemias agudas e crônicas e linfomas

PCR: reação em cadeia de polimerase.

Tabela 62.2 Medicações utilizadas para o tratamento da leishmaniose.

Droga	Especificidades	Acompanhamento
Antimonial pentavalente (Sb 5+)	<ul style="list-style-type: none">■ Forma cutânea e disseminada 10 a 15 mg/kg/dia durante 20 dias seguidos, sendo o máximo de 3 ampolas por dia; forma mucosa, 20 mg/kg/dia dose por 30 dias■ Lesões regidem em até 12 semanas após tratamento; se falha, repetir esquema por 30 dias, e, em caso de segunda falha, usar medicação de segunda linha■ Para a LV, a dose recomendada é de 20 mg/kg/dia inicialmente em um período de 20 dias, podendo chegar a 30 e no máximo 40 dias	<p>Monitoramento da função renal, marcadores de lesão hepática e eletrocardiograma</p> <p>Efeitos adversos mais comuns: arritmias cardíacas, artralgia, mialgia, elevação de enzimas hepáticas e pancreáticas</p> <p>Contraindicações: gestação e amamentação, uso de betabloqueadores e medicações antiarrítmicas, insuficiência renal ou hepática, intervalo QTc no eletrocardiograma superior a 400 ms (homens) e 450 ms (mulheres)</p>
Anfotericina-B desoxicolato (convencional)	<p>Para LTA, dose de 0,75 a 1 mg/kg/dia (máximo 50 mg/dia), com dose total de até 20 mg/kg</p> <p>Para LV dose total de 7 mg/kg, podendo ser administrado 0,5 mg/kg/dia em dias alternados</p>	<p>Efeitos adversos mais comuns: lesão renal aguda de etiologia tubular e hipopotassemia</p> <p>Reações infusoriais</p>
Anfotericina-B lipossomal	3 mg/kg/dia durante 7 dias e uma dose no 14º e 21º dia (total de 21 mg/kg)	Menor nefrotoxicidade e menor ocorrência de reações infusoriais

Quadro clínico

Forma aguda

Período de incubação 6 a 8 semanas após o contato com cercarias entre indivíduos que não habitam áreas endêmicas, com exposição casual. Ocorrem manifestações de ordem imunoalérgica relacionadas com a presença dos ovos do parasito resultando em doença febril, toxemia e hepatoesplenomegalia aguda (pequena dimensão), tosse improdutiva/broncospasmo, diarreia e dor abdominal, exantema maculopapular, além de sinais neurológicos com irritabilidade, sonolência, torpor e convulsões.

Quadro autolimitado, podendo durar de 20 a 30 dias, evoluindo posteriormente para formas crônicas da doença, caso o indivíduo não seja tratado.

Formas crônicas

Hepatointestinal

Forma clínica mais frequente (90% dos casos), caracteriza-se por diarreia ou disenteria intermitente acompanhada ou não por dor em hipogástrio, além de evidência de hepatomegalia com consistência hepática aumentada, com predominância do lobo esquerdo e superfície irregular, apresentação na qual tem escassa repercussão sistêmica.

Hepatoesplênica sem hipertensão portal

Baço proliferativo com sinais de congestão (consistência amolecida) caracterizando uma esplenomegalia reacional, totalmente reversível com o tratamento; pressão portal dentro dos limites normais (até 20 cmH₂O).

Hepatoesplênica com hipertensão portal

As características genéticas individuais do hospedeiro determinam essa evolução, além da elevada carga parasitária, um espectro clínico, ainda, dividido em compensado e não compensado. Geralmente, a hepatoesplenomegalia com hipertensão portal compensada se manifesta com dores abdominais atípicas, alteração de funções intestinais e sensação de desconforto no hipocôndrio esquerdo por crescimento do baço, além do surgimento de varizes esofágicas. Os sinais de descompensação consistem em sangramento de varizes de esôfago e fundo gástrico, gastropatia hipertensiva/hematêmese, melena e ascite.

Outras formas crônicas

- Pulmonar com hipertensão portal e *cor pulmonale*
- Renal, mais frequente nos hepatoesplênicos, evidenciando glomerulopatias que podem apresentar-se com quadro de síndrome nefrítica
- Formação de granulomas pela impactação dos ovos em outros órgãos, podendo ocorrer casos de mielite, encefalite, colpite, além de processos pseudoneoplásicos
- Bacteriemia septicêmica prolongada relacionada com coinfeção por enterobactérias, principalmente do gênero *Salmonella* spp.

Na coinfeção com vírus das hepatites B ou C e na hepatopatia por álcool, a infecção por *Schistosoma* potencializa os riscos de complicações e gravidade da doença.

Diagnóstico

O padrão-ouro consiste na identificação de ovos nas fezes ou em cortes de tecido obtidos por biopsias, sendo mais detalhes fornecidos na Tabela 62.3

Tratamento

O tratamento dessa parasitose objetiva a erradicação dos vermes adultos e o manejo das complicações das formas crônicas. A única medicação ativa disponível é o praziquantel, cuja posologia está detalhada na Tabela 62.4, bem como a descrição dos principais procedimentos cirúrgicos utilizados.

Tabela 62.3 Diagnóstico da esquistossomose.

Exames	Diagnóstico
Laboratorial	<ul style="list-style-type: none">■ Técnicas parasitológicas de sedimentação espontânea – Hoffman, Kato-Katz, Pons e Janer (coletar cinco amostras para aumentar a sensibilidade). O exame de fezes é positivo após 30 dias de infecção, sem ser útil em fases agudas da infecção■ Testes sorológicos (positivos de 6 a 12 semanas após a infecção). Úteis quando os ovos do parasito não são encontrados nas fezes. Conhecidos: imunofluorescência indireta, ELISA, <i>Western blot</i>, fixação de complemento■ Biopsia: intestinal, retal ou transbrônquica, podem-se evidenciar granulomas ao redor dos ovos. Ovos também podem ser isolados em lavados broncoalveolares

	■ Biologia molecular: pesquisa de DNA do parasito por PCR nas fezes, na urina e em outras amostras (útil na infecção aguda e em regiões de baixa endemicidade)
Imagen	<p>■ Sinais de hipertensão portal na ultrassonografia com Doppler de veia porta ou na endoscopia digestiva alta</p> <p>■ Nas formas pulmonares: radiografia de tórax com hipertensão pulmonar ou até mesmo ecocardiograma ou eletrocardiograma com evidência de hipertrofia e sobrecarga de câmaras cardíacas direitas</p>
Diagnósticos diferenciais	■ Malária, febre tifoide, brucelose, leptospirose, tuberculose miliar, entre outras doenças que apresentam tropismo pelo sistema reticuloendotelial

Tabela 62.4 Medicações e procedimentos utilizados no tratamento da esquistossomose.

Drogas	Tratamento
Praziquantel	■ 50 a 60 mg/kg VO dose única, erradica-se o verme adulto. Controle de cura em seis exames de fezes com intervalos mensais a partir de 45 a 60 dias depois do tratamento
Escleroterapia e ligadura elástica	■ Repetidas tantas vezes quanto necessário
Esplenectomia	■ Desconexão ázigo-portal constitui uma opção cirúrgica conservadora

HANSENÍASE

Doença infectocontagiosa endêmica no Brasil, é causada pela micobactéria *Mycobacterium leprae*, Gram-positiva e BAAR (álcool-ácido resistente), parasita intracelular obrigatório com alta afinidade por células dos nervos e da pele. A transmissão se dá apenas entre humanos (secreções nasais, gotículas de saliva, aerossóis) após contatos íntimos e muito prolongados. O período de incubação é de 2 a 7 anos.

Quadro clínico

O grau de imunidade do paciente determinará a evolução da doença. As lesões do quadro inicial correspondem à hanseníase indeterminada, compreendendo áreas circunscritas com máculas hipocrônicas ou eritematosas com distúrbio de sensibilidade restrita ao local da mancha, acompanhada de sinais discretos, como anidrose ou região sem pelos.

Para testar as diferentes alterações de sensibilidade, podem-se utilizar os seguintes métodos:

- Sensibilidade térmica: tubos de ensaio (quente *versus* frio), algodão com éter *versus* algodão sem éter (seco)
- Sensibilidade dolorosa: agulha (não cortante)
- Sensibilidade tátil: algodão (não usar dedo ou instrumentos pesados, pois ativam sensibilidade de pressão, que é mais profunda).

Após um quadro de hanseníase indeterminada, o paciente evoluirá para cura espontânea ou para uma das formas clínicas da doença, conforme sua resposta imunológica:

- Forma tuberculoide: uma ou várias máculas ou placas eritematosas/acastanhadas de tamanhos variáveis com limites nítidos, com a periferia podendo estar mais elevada. Pode haver alterações sensitivas bem evidentes, anidrose, queda de pelos e espessamento neural (lesões em raquete de tênis: ramo nervoso espessado emergindo de uma placa)

- Forma virchowiana: acometimento disseminado, com lesões infiltradas que podem formar pápulas, nódulos (hansenomas) e áreas pilosas com queda de supercílios, cílios e pelos (madarose). Nesta forma, pode haver disseminação para vasos sanguíneos, globo ocular, ossos e vísceras (baço, fígado, adrenal, rins, testículos) e a mucosa nasal ficar congesta pela infiltração, dificultando a respiração e a deglutição. As infiltrações de nariz, orelhas e outros locais do rosto dão o aspecto de fácies leonina
- Formas dimorfas (ou *borderline*): lesões intermediárias entre os dois polos. As mais características são placas anulares de centro poupadão, limites internos bem definidos e limites externos pouco precisos, de tom ferruginoso a eritematoso, também chamadas de lesões “em queijo suíço” ou lesões “foveolares”.

DIAGNÓSTICO

Segundo o Ministério da Saúde, o caso será definido como hanseníase se houver alguma das seguintes situações:

- Lesão única ou múltipla, ou áreas da pele com alteração das sensibilidades térmica, dolorosa ou tátil
- Espessamento de nervo periférico associado a alterações sensitivas, motoras ou autonômicas
- Ocorrência de bacilos *M. leprae*, confirmada na baciloscoopia de esfregaço intradérmico ou na biopsia de pele (coloração de Fite-Faraco ou Ziehl-Neelsen, corante fucsina).

Tratamento

Qualquer caso de hanseníase deverá ser notificado compulsoriamente (via SINAN, disponível na internet) e será classificado operacionalmente como pauci ou multibacilar, para efeitos de tratamento.

A poliquimioterapia, isto é, a utilização de múltiplos fármacos simultaneamente a fim de evitar a resistência bacteriana, representa o tratamento de escolha (Tabela 62.5).

Reações hansênicas

No âmbito hospitalar, tem extrema importância o diagnóstico das reações hansênicas, que podem ocorrer antes, durante ou após o término do tratamento com a poliquimioterapia. Muitas vezes, o momento da reação é o motivo da primeira procura médica e a chance de diagnóstico da hanseníase. O objetivo do tratamento das reações consiste em evitar sequelas, principalmente as relacionadas com o sistema nervoso periférico. Há dois tipos principais de reações hansênicas:

- Reação tipo I (reação reversa) – exacerbação da imunidade celular em formas dimorfas:
 - Exacerbação de lesões preexistentes e/ou surgimento abrupto de novas lesões, enduradas e eritematosas
 - Também pode ser acompanhada de febre, mal-estar geral, neurite e/ou tenossinovites
 - Sequelas principais: neurite
 - Tratamento: prednisona 1 mg/kg/dia VO com redução lenta e gradativa ao longo de 2 a 3 meses. Opção: clofazimina diária 300 mg VO, reduzindo após o controle
 - Manter o tratamento com poliquimioterapia, se já iniciada

Tabela 62.5 Tratamento da hanseníase.

Classificação	Definição	Antimicrobianos	Duração
Paucibacilar	Formas indeterminada ou tuberculoide (também poderá ser usado o número de lesões cutâneas: até cinco lesões)	Rifampicina 600 mg mensal (supervisionada) Dapsona 100 mg/dia VO	6 doses mensais, em até 9 meses
Multibacilar	Formas dimorfa ou virchowiana (também poderá ser usado o número de lesões)	Rifampicina 600 mg mensal (supervisionada) Dapsona 100 mg/dia VO	12 doses mensais, em até 18 meses

	cutâneas: mais de cinco lesões)	Clofazimina 300 mg mensal (supervisionada) e 50 mg/dia
--	---------------------------------	--

- Reação tipo II (eritema nodoso hansônico) – ocorre nas formas multibacilares (dimorfo-virchowiana e virchowiana), dependendo da imunidade humoral:
 - Aparecimento de lesões novas, diferentes das já existentes: nódulos eritematosos, mal delimitados, dolorosos à palpação, em tronco, membros e rosto
 - Também pode ser acompanhada de febre, mal-estar, neurite, artrite, uveíte, iridociclite, orquiepididimite, glomerulonefrite (com proteinúria) e/ou adenites
 - Tratamento:
 - ◆ Talidomida 100 a 400 mg/dia (efeito imunomodulador) VO, até remissão do surto reacional; costuma controlar a reação em 48 h. Após o controle do quadro clínico, diminuir a 100 mg/dia até o fim da reação – pacientes podem usar cronicamente por anos. Entre os efeitos adversos da talidomida, a teratogenicidade deverá ter atenção especial e o uso em mulheres em idade fértil seguir a legislação em vigor
 - ◆ Prednisona 1 mg/kg/dia VO, se talidomida não disponível, ou 0,5 a 1 mg/kg/dia para prevenir sequelas. Suspensão lenta e gradual, mantendo o tratamento por 2 meses após a cura clínica. A prednisona poderá ser usada em associação com a talidomida quando necessário. Nesse casos, associar o uso de ácido acetilsalicílico 100 mg/dia para prevenção de tromboembolismo
 - ◆ Outras opções: clofazimina (300 mg/dia VO por 4 semanas) e pentoxifilina (1.200 mg/dia VO)
 - Manter o tratamento com poliquimioterapia, se já iniciada.

BIBLIOGRAFIA

- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças Infecciosas e parasitárias: guia de bolso/Ministério da Saúde. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose tegumentar americana/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
- Ferreira MS. Leishmanioses. In: Salomão R, organizador. Infectologia: bases clínicas e tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p. 177-84.
- Gryschek RCB, Espírito Santo MCC. Esquistossomose. In: Salomão R, organizador. Infectologia: bases clínicas e tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p. 205-12.
- WHO/Department of Control of Neglected Tropical Diseases. Global leprosy situation. Wkly Epidemiol Rec. 2010;85:337.

Jordan M. Pinheiro • Lilian R. N. Avilla

HERPES SIMPLES

A infecção pelo herpes-vírus simples (HSV) é globalmente prevalente. As clássicas lesões orais vesiculares são causadas sobretudo pelo herpes simples tipo 1 (HSV-1), e as lesões genitais têm como agente mais frequente o herpes simples tipo 2 (HSV-2), embora ambos possam causar qualquer uma das duas manifestações. Principalmente em imunocomprometidos, outros órgãos e sistemas podem ser afetados, como pulmão, fígado e sistema nervoso central. As lesões genitais causadas pelo HSV foram discutidas no Capítulo 61.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da infecção pelo HSV-1 dependem do sítio anatômico acometido e se a infecção é primária ou recorrente.

A infecção primária surge após a inoculação do vírus na superfície da pele ou mucosa, com o início da doença geralmente súbito, além do aparecimento de múltiplas lesões vesiculares sobrepostas, com a base de aspecto inflamatório. Manifestações sistêmicas como febre, mal-estar e linfadenopatia podem ocorrer. As lesões costumam ser dolorosas e durar entre 10 e 14 dias.

Uma vez que a infecção pelo HSV ocorre, o vírus permanece em estado latente em células nervosas, podendo ser reativado posteriormente. A frequência e a gravidade da infecção recorrente dependem de muitos fatores, como imunodeficiência e estresse. A maioria dos pacientes apresenta pródromos que precedem a reativação, como dor, queimação, formigamento ou prurido localizados. Esses sintomas podem surgir de 6 a 53 h antes do aparecimento das primeiras vesículas e o tempo médio de duração entre os pródromos e a cura da lesão é de aproximadamente 5 dias. Nas reativações, os sintomas costumam ser mais brandos e sem sintomas sistêmicos associados.

Alguns fatores que desencadeiam a recorrência incluem exposição solar, menstruação, estresse emocional, trauma da área da lesão primária e extração dentária. Geralmente, a reativação ocorre na área da lesão primária; se acontecer em outros locais, pode ser resultado de nova infecção primária, autoinoculação ou, raramente, infecção disseminada.

Na infecção oral primária, cerca de 5,7% dos pacientes podem apresentar faringite clínica, 71% edema de faringe, 40% exsudato tonsilar e 34% lesões orais exsudativas, além de febre, mal-estar, mialgia e linfadenopatia cervical, cuja duração pode se estender por semanas. A dor é mais intensa por 2 a 8 dias do início do quadro e dura até as vesículas se tornarem crostosas. Na infecção oral recorrente, surgem pródromos em 85% dos pacientes, as lesões são menores, tendem a melhorar mais rapidamente e dor intensa não costuma durar por mais que 24 h (Figura 63.1).

Outra manifestação relevante consiste em panarício herpético, relacionado com a queda de barreira cutânea na primoinfecção viral, com o acometimento da falange (mais comumente a distal) de um ou mais dedos da mão. Também pode ser secundário ao risco ocupacional, associado a profissionais da saúde expostos a secreções infectadas. Sem tratamento, essas lesões desaparecem após um período de 2 a 3 semanas, mas podem recorrer. Frequentemente, confunde-se o panarício herpético com infecção bacteriana (Figura 63.2).

Pacientes infectados pelo vírus HIV (principalmente se a contagem de linfócitos T CD4 < 200 céls./mm³), portadores de neoplasias, transplantados, desnutridos, grávidas, idosos e grandes queimados – considerados imunocomprometidos – constituem as populações sob maior risco de complicações. Esses grupos apresentam maiores índices de recorrência, sintomas mais graves ou atípicos, chegando a manifestar doença disseminada e acometimento visceral. As principais complicações estão listadas na Tabela 63.1. Mediante a suspeita dessas manifestações, o paciente deve ser tratado em regime hospitalar.

Outras doenças relacionadas com infecção pelo herpes simples incluem encefalite herpética, meningite asséptica, disfunção autonômica, mielite transversa, meningite recorrente benigna linfocítica, paralisia de Bell e eritema multiforme.

Transmissão

Após o período de infecção primária, são comuns períodos subclínicos de excreção viral. Acredita-se que a excreção viral subclínica represente um importante fator para a transmissão da doença. A ocorrência de vesículas na doença ativa é responsável pela maior quantidade de carga viral, tornando-se o período de maior risco para transmissão, devendo-se evitar o contato com as lesões ou secreções até que se transformem em crostas.

Diagnóstico

Úlceras aftosas recorrentes são muito confundidas com infecção por HSV, porém nunca precedidas por vesículas, além de ocorrerem exclusivamente em mucosa não queratinizada, como a superfície interna dos lábios, a mucosa jugal e a região ventral da língua, pouparo a região externa dos lábios.



Figura 63.1 Infecção oral por herpes simples.



Figura 63.2 Panarício herpético.

Tabela 63.1 Fatores de riscos associados às suas respectivas complicações.

Fatores de risco	Complicações
Imunocomprometidos	Traqueobronquite, esofagite, pneumonite, hepatite, coriorretinite e necrose aguda de retina
Doenças que acometem a integridade da pele e grandes queimados	Eczema herpético (erupção variceliforme de Kaposi), caracterizando-se por vesículas ou pústulas com erosões disseminadas sobrepostas em dermatoses ou queimaduras preexistentes

Outras doenças que se apresentam com lesões orais e faringite incluem estomatite aftosa, sífilis, faringite bacteriana, herpangina (vírus Coxsackie), infecção pelo vírus Epstein-Barr (HSV-4) e síndrome de Stevens-Johnson. Nos imunocomprometidos, o diagnóstico diferencial deve contemplar as infecções fúngicas que causam acometimento cutâneo, como histoplasmose, blastomicose e paracoccidioidomicose.

Na apresentação clínica clássica, o diagnóstico clínico é suficiente. Nos casos em que houver dúvida diagnóstica ou na infecção complicada, várias técnicas diagnósticas podem ser utilizadas como sorologia, reação de cadeia de polimerase (PCR), cultura viral ou método de Tzanck.

Sorologia

Considerar em pacientes com história de recorrência, que não apresentam nenhuma lesão ativa na hora da consulta. Nessa situação, distinguir HSV-1 e 2 pode ajudar a predizer o risco de recorrência, que é menor na infecção por HSV-1.

Reação em cadeia da polimerase

Em pacientes com sintomas de encefalite, o padrão-ouro para estabelecer o diagnóstico de HSV-1 refere-se à detecção do HSV DNA no líquido cefalorraquídiano, usando técnicas de PCR, que apresenta maiores sensibilidade e especificidade. Também tem sido utilizada para diagnosticar infecções oculares, como na necrose aguda de retina.

Cultura viral

Faz o diagnóstico definitivo. A vesícula apresenta os maiores títulos virais dentro das 24 a 48 h da sua aparição (89% positivo). Os efeitos citopáticos aparecem de 24 a 48 h, especialmente quando de inóculo inicial alto. Técnica menos utilizada na prática clínica, muitas vezes é reservada a estudos experimentais e clínicos, em centros de referência.

Método de Tzanck

Método citológico simples, porém pouco sensível, e não diferencia a etiologia da lesão entre herpes simples e varicela-zóster. A presença de células gigantes multinucleadas indica infecção.

Tratamento

O tratamento da infecção primária deve ser iniciado idealmente dentro de 72 h do início dos sintomas ou se existirem lesões novas e dor intensa após esse período. O tratamento precoce não reduz o risco de recorrência.

Antivirais tópicos têm benefício contestável e posologia pouco favorável. Lidocaína tópica e analgésicos orais ajudam no manejo da dor. Pacientes com odinofagia ou formas complicadas da doença em geral necessitam de internação para receber terapia intravenosa. As sugestões de tratamento estão descritas na Tabela 63.2.

A maioria dos pacientes apresenta recorrência com sintomas mínimos, sem a necessidade de terapia antiviral.

VÍRUS VARICELA-ZÓSTER

O vírus varicela-zóster (VVZ) é responsável por duas formas clássicas de apresentação clínica, a varicela (popularmente conhecida como catapora) e o herpes-zóster (HZ). A infecção primária resulta na varicela que, após sua resolução, se estabelece de forma latente na raiz dorsal de gânglios sensitivos. A reativação desse vírus resulta no HZ.

Herpes-zóster

Epidemiologia

O principal fator de risco para o desenvolvimento da doença é a idade. Dados dos EUA mostram que 50% das pessoas com 85 anos manifestarão tal patologia. O risco de neuralgia pós-herpética (principal complicaçāo da doença) também se torna mais prevalente com o avançar da idade. Outros fatores de risco associados a complicações e recorrências incluem neoplasias, depressão, infecção pelo HIV, doenças pulmonar e renal crônica.

Tabela 63.2 Tratamento de herpes simples.

Infecção	Tratamento
Primária	<ul style="list-style-type: none">■ Aciclovir* 400 mg VO 3 vezes/dia ou 200 mg VO 5 vezes/dia■ Fanciclovir 500 mg 3 vezes/dia■ Valaciclovir: tratar por 7 a 10 dias

	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comprimido de 500 mg (Valtrex®, Herpstal®) ■ 1.000 mg 2 vezes/dia para herpes genital primário ■ 500 mg 2 vezes/dia (recomendação de posologia em bula)
Recorrente	<p>■ Terapia episódica: benefício mais evidente em pacientes que apresentam pródromos bem definidos, com o tratamento iniciado quando surgem os sintomas prodrônicos. A posologia é a mesma da infecção primária</p> <p>■ Terapia supressiva: indicada para pacientes com recorrências frequentes com sintomas importantes (p. ex., lesões desfigurativas ou dor intensa) ou quando a recorrência é associada a complicações sistêmicas graves (p. ex., eritema multiforme, eczema herpético, meningite asséptica). Posologia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir 400 mg VO 2 vezes/dia durante até 12 meses ou • Valaciclovir 500 ou 1.000 mg VO 1 vez/dia por até 12 meses (em pacientes com mais de 10 recorrências anuais, a dose de 1.000 mg é mais adequada)

* Aciclovir e seus análogos necessitam de ajustes de acordo com a função renal. Checar recomendações em bula quando aplicável para ajuste de acordo com o clearance de creatinina.

Manifestações clínicas e complicações

Rash cutâneo

Geralmente se limita a um dermatomo. Os locais mais acometidos são tórax e região lombar. Inicia-se com pápulas eritematosas que rapidamente evoluem para vesículas ou bolhas agrupadas, que, em 3 a 4 dias, podem se transformar em pústulas. Em imunocompetentes, a lesão se torna crostosa em 7 a 10 dias, não sendo mais considerada contagiosa. O desenvolvimento de novas lesões por mais de 1 semana, bem como o acometimento de mais de dois dermatomos (forma disseminada) ou a ocorrência dessa condição em faixas etárias mais jovens, deve precipitar a suspeita de imunodeficiência subjacente.

Em algumas situações, ainda que raras, a ocorrência de HZ também pode ser a manifestação de síndrome paraneoplásica. Cicatrizes ou hipo/hiperpigmentação podem persistir por meses após a resolução da infecção. Menos de 20% dos pacientes apresentam sintomas sistêmicos (Figura 63.3).



Figura 63.3 Rash cutâneo vesico-bolhoso característico do herpes-zóster.

Neurite aguda

Dor constitui o sintoma mais comum do zóster. Cerca de 75% dos pacientes apresentam pródromos dolorosos que podem preceder o *rash* em dias ou até semanas. Em geral, a dor é descrita como em queimação, latejante ou sensação de perfuração/facada. Alguns se queixam de dor apenas quando a área acometida é tocada, e outros principalmente de prurido. Alodínia também pode ocorrer.

Recorrência

Diferentemente da infecção pelo herpes simples, a recorrência de HZ em imunocompetentes, ou mesmo em imunocomprometidos, é incomum. Na suspeita de HZ recorrente em imunocompetentes, indica-se a confirmação laboratorial, pois, muitas vezes, herpes simples em áreas atípicas é diagnosticado como zóster.

Complicações

A principal complicação do HZ é a neuralgia pós-herpética, definida como persistência de dor por tempo superior a 4 meses, localizada na mesma distribuição do HZ documentado. Complicações mais graves estão listadas na Tabela 63.3. Também é digno de nota, ainda que de rara ocorrência, o zóster sine herpete, que se manifesta como dor radicular crônica, sem histórico de erupção cutânea, em decorrência da reativação do VVZ.

Diagnóstico

Geralmente, baseia-se na clínica, com alguns diagnósticos diferenciais incluindo dermatite de contato e lesões por HSV em locais atípicos. Na ausência do *rash*, a dor pode ser confundida com outras etiologias, como angina, colecistite ou cólica nefrética dependendo do dermatomo acometido. Quando necessário, algumas técnicas disponíveis abrangem cultura viral, imunofluorescência e PCR (mais sensível).

Tratamento

Terapia antiviral acelera a cicatrização das lesões cutâneas, diminui a duração e a gravidade da neurite aguda, previne a formação de novas lesões e diminui o período de excreção viral, com consequente diminuição da transmissão. O maior benefício se dá quando da administração da medicação iniciada dentro das 72 h após a instalação dos sintomas, porém novas lesões depois desse período também indicam o tratamento (Tabela 63.4).

Tabela 63.3 Herpes-zóster e suas complicações.

Tipos	Complicações
Herpes-zóster oftálmico	A síndrome aguda começa com cefaleia, mal-estar, febre, dor unilateral e hipostesia no olho afetado. Com o início da erupção vesicular acometendo o dermatomo do nervo trigêmeo, hiperemia de conjuntiva, episclerite e ptose podem ocorrer. Clínicos devem estar atentos a lesões vesiculares no nariz (sinal de Hutchinson), classicamente associadas a alto risco de acometimento ocular
Necrose aguda de retina	Pacientes com apresentam visão embaçada e dor no olho afetado em decorrência de necrose progressiva da retina. A doença acomete o olho contralateral em 33 a 50% dos pacientes
Síndrome de Ramsay-Hunt tipo II	Em geral, inclui a tríade de paralisia facial, otalgia e vesículas no canal e pavilhão auditivos ipsilaterais, decorrente do acometimento de nervo facial. Tinnitus, hiperacusia, vertigem e lacrimejamento podem surgir em alguns pacientes
Complicações	Incluem meningite asséptica, neuropatia motora

neurológicas	periférica, mielite transversa, encefalite, síndrome de Guillain-Barré e acidente vascular encefálico
Disseminação cutânea e visceral	Disseminação cutânea geralmente se apresenta com múltiplas vesículas que afetam dermatomos diferentes, atravessam a linha média e frequentemente acompanham acometimento visceral. Essas complicações são praticamente exclusivas de imunocomprometidos e são ameaçadoras à vida

O tratamento para neurite aguda leve a moderada inclui analgésicos comuns ou anti-inflamatórios não esteroides, com ou sem associação de opioides fracos (codeína e tramadol). Para dores mais graves, que comprometem o sono, podem-se usar opioides fortes (oxicodona ou morfina).

Na suspeita de infecção bacteriana secundária, antibiótico com cobertura para estafilococos e estreptococos deve ser associado de modo complementar à terapia antiviral.

Profilaxia

Pacientes acometidos por HZ podem transmitir o VVZ para quem nunca apresentou varicela e/ou não é vacinado. Em geral, a transmissão se dá por contato com o conteúdo das lesões vesiculares rompidas. As lesões são consideradas não infecciosas a partir da transformação em crostas.

Pacientes com lesões ativas devem ser aconselhados a manter o rash coberto, se possível, e lavar as mãos com frequência, além de evitar contato com grávidas, prematuros, crianças não vacinadas e imunocomprometidos suscetíveis, até que as lesões se tornem crostosas.

A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBI) recomenda a vacinação contra HZ para indivíduos a partir de 60 anos de idade, mesmo para aqueles que já desenvolveram a doença (nesses casos, aguardar o intervalo de 1 ano entre o quadro agudo e a aplicação da vacina). Em caso de pacientes com história de HZ oftalmico, ainda não existem dados suficientes para indicar ou contraindicar a vacina. Para imunocomprometidos, a recomendação deve ser individualizada. A vacina não está inclusa no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde do Brasil.

Tabela 63.4 Tratamento para herpes-zóster.

Tipos de herpes	Tratamento
Herpes-zóster não complicado	Valaciclovir 1.000 mg 3 vezes/dia durante 7 dias Aciclovir* 800 mg 5 vezes/dia durante 7 dias Fanciclovir 500 mg 3 vezes/dia durante 7 dias
Síndrome de Ramsay-Hunt	Valaciclovir 1 g 3 vezes/dia durante 7 a 10 dias associado a prednisona 1 mg/kg por 5 dias. Em casos mais graves (ocorrência de vertigem, tinitus ou hipoacusia), internação e terapia intravenosa são indicadas
Neuralgia pós-herpética	Gabapentina ou pregabalina para a maioria dos pacientes. Antidepressivos tricíclicos podem ser usados para quem não obteve boa resposta ou apresentou intolerância aos gabapentinoides. Evitar tricíclicos em pacientes com doença cardíaca, epilepsia ou glaucoma e utilizá-los cautelosamente em pacientes mais velhos, principalmente quando de alterações cognitivas ou demência. Capsaicina ou lidocaína tópica constituem alternativas em pacientes que não

	toleram terapia sistêmica. Opioides podem ser utilizados como segunda ou terceira linha
Outras complicações (acometimento ocular, neurológico ou disseminado)	Necessitam de avaliação de um especialista dependendo da área acometida (oftalmologista, neurologista, infectologista) e, muitas vezes, de internação hospitalar

*Aciclovir e seus análogos necessitam de ajustes de acordo com a função renal.

Varicela (catapora)

Epidemiologia

Uma década após a introdução da vacina, a incidência geral da varicela apresentou queda de 90%, com menor número de surtos e de complicações. Os tipos de complicações variam conforme a faixa etária. Infecções bacterianas secundárias são mais comuns em crianças, enquanto pneumonia é mais frequente em adultos e tabagistas.

Manifestações clínicas e complicações

As manifestações da varicela não complicada ocorrem cerca de 15 dias após a exposição em geral com pródromos de febre, mal-estar, faringite e perda de apetite, seguida de desenvolvimento de *rash* vesicular generalizado dentro de 24 h.

O *rash* é tipicamente pruriginoso e de distribuição centrípeta. As lesões começam como máculas que rapidamente se transformam em pápulas, seguidas por vesículas características, que podem, então, se transformar em pústulas e, posteriormente, formar crostas. O paciente com varicela costuma apresentar lesões em diferentes fases na face, no tronco e nas extremidades. Formação de novas vesículas geralmente cessa dentro de 4 dias, e a maioria das lesões se torna crostosa no 6º dia em imunocompetentes. As crostas tendem a desaparecer em 1 a 2 semanas e deixam uma área de hipopigmentação temporária. As principais complicações estão listadas na Tabela 63.5.

Tratamento

A decisão de iniciar terapia antiviral depende da idade do paciente, da existência de comorbidades e da apresentação clínica.

Para pacientes com menos de 12 anos (excluindo população neonatal) e sem comorbidades, a varicela é, em geral, autolimitada e não requer tratamento antiviral rotineiramente. Para pacientes que apresentam complicações ou alto risco (adolescentes não vacinados, adultos, grávidas e imunocomprometidos), a terapia diminui a gravidade dos sintomas e o risco de complicações. A terapia deve ser iniciada idealmente nas primeiras 24 h do início do *rash*. Qualquer sinal de complicação demanda internação hospitalar (Tabela 63.6).

Profilaxia

A varicela é altamente contagiosa, com taxa de ataque secundária maior que 90% em suscetíveis. É transmitida por contato com aerossóis de secreções da nasofaringe ou por contato direto do fluido das lesões de pele.

Tabela 63.5 Complicações da varicela.

Complicações	Características
Infecções secundárias de peles e partes moles	Incluem celulite, miosite, fasciite necrosante e síndrome do choque tóxico
Encefalite difusa	Mais frequente em adultos. As manifestações incluem <i>delirium</i> , convulsões e sinais neurológicos focais. Mortalidade atinge 10% e sequelas neurológicas em longo prazo, 15% dos sobreviventes
Ataxia cerebelar aguda	Mais frequente em menores de 15 anos. Curso limitado e geralmente ocorre recuperação completa

Síndrome de Reye	Há uma constelação de sintomas, incluindo náuseas, vômitos, cefaleia, excitabilidade, <i>delirium</i> , agressividade e frequente progressão para coma. O uso de salicilatos é o principal fator predisponente para o desenvolvimento da síndrome
Pneumonia	Principal responsável pela morbidade e mortalidade vista em adultos. Fatores de risco relacionados incluem tabagismo, gravidez, imunossupressão e sexo masculino. Desenvolve-se de modo insidioso dentro de 1 a 6 dias após o aparecimento do <i>rash</i> , com sintomas de taquipneia progressiva, dispneia e tosse seca

O período médio de incubação é de 14 a 16 dias, podendo variar de 10 a 21 dias. O período de transmissão se dá 48 h antes do início do *rash* e se estende até as lesões virarem crostas em sua totalidade. Administrar imunoglobulina para VVZ após exposição pode prolongar o período de incubação de 21 para 28 dias.

A SBIm orienta a vacinação com duas doses em adultos e adolescentes suscetíveis, com intervalo de 1 a 2 meses entre as doses. A vacina para varicela na população idosa e imunocomprometida precisa ser avaliada individualmente por ser composta por vírus vivo atenuado. O PNI oferece vacinação gratuita contra varicela apenas para crianças.

A utilização de imunoglobulina humana antivaricela zóster (IGHAVZ) para profilaxia pós-exposição depende de três condições:

- Comunicante suscetível:
 - Pessoas sem história bem definida da doença e/ou de vacinação anterior
 - Pessoas com imunodepressão celular grave, independentemente de história anterior de varicela
- Contato significativo com o vírus:
 - Permanência com o doente durante pelo menos 1 h em ambiente fechado
- Pessoa com risco especial para desenvolver varicela grave:
 - Crianças ou adultos imunodeprimidos
 - Gestantes
 - Menores de 1 ano em contato hospitalar com VVZ
 - Recém-nascidos em situações de risco.

Tabela 63.6 Tratamento de varicela.

Condições	Tratamento
Imunocompetentes	<ul style="list-style-type: none"> ■ Valaciclovir oral 1.000 mg 3 vezes/dia ■ Aciclovir 800 mg 5 vezes/dia <p>Por 5 a 7 dias ou até as lesões se tornarem crostosas</p>
Imunocomprometidos*	Aciclovir 10 mg/kg IV a cada 8 h (utilizando o peso ideal). Para pacientes com doença moderada (menos que 50 lesões), com hemograma, função hepática e renal normal, terapia com valaciclovir representa uma opção, desde que seja possível fazer um segmento ambulatorial bastante rígido. Dose usual de 7 a 10 dias
Orientações e suporte	Anti-histamínicos são úteis para o controle de prurido. As unhas devem ser cortadas e limpas, para evitar escoriação e infecção bacteriana secundária

Para controle de febre, é importante proibir o uso de salicilatos pelo risco de desenvolvimento da síndrome de Reye

Pacientes tratados em regime ambulatorial devem ser instruídos aos sinais de alarme (cefaleia intensa, confusão, náuseas, vômitos, tosse ou sinais de infecção bacteriana secundária)

* Pacientes com neoplasias/infectados pelo HIV/uso de corticosteroide em alta dose (20 mg ou mais de prednisona ou equivalente) por mais de 14 dias ou outras terapias imunossupressoras.

BIBLIOGRAFIA

- Albrecht MA. Clinical features of varicella-zoster virus infection: Chickenpox. UpToDate; 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-varicella-zoster-virus-infection-chickenpox?search=varicela%20zoster&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: 04 dez. 2018.
- Albrecht MA. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of herpes zoster. UpToDate; 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-zoster>. Acesso em: 4 dez. 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Chen F, Xu H, Cui Y, Luo X, Zhou Y, Chen Q et al. Clinical practice: Herpes zoster. N Engl J Med. 2013;369(3):255-63.
- Jiang FC. Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. Journal Oral Pathol Med. 2017;46(8):5618.
- Kennedy PG. Zoster sine herpete It would be rash to ignore it. Neurology. 2011;76(5):416-7.
- Klein RS. Clinical manifestations and diagnosis of herpes simplex virus type 1 infection. UpToDate; 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-simplex-virus-type-1-infection?search=herpes%20simplex&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 04 dez. 2018.
- Lobo IM, Santos ACL, Santos Júnior JA, Passos RO, Pereira CU. Vírus varicela zoster. RBM Rev Bras Med. 2015;72(6).
- Spruance SL, Bodsworth N, Resnick H, Conant M, Oeuvray C, Gao J et al. Single-dose, patient-initiated famciclovir: a randomize, double-bind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis. J Am Acad Dermatol. 2006;55(1):47-53.
- Spruance SL, Jones TM, Blatter MM, Vargas-Cortes M, Barber J, Hill J et al. High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(3):1072-80.

Vanessa Truda • Paula M. Peçanha Pietrobom • Arnaldo Lopes Colombo

HISTOPLASMOSE

Micose endêmica causada pelo fungo dimorfo *Histoplasma capsulatum*, sua apresentação varia desde formas assintomáticas até disseminadas. A apresentação clínica está diretamente relacionada com o estado imunológico do hospedeiro, a quantidade de inóculo e a virulência do patógeno.

O patógeno está presente em solos contaminados por dejeções de aves, morcegos ou pássaros. A transmissão ocorre por meio da inalação de microconídios, suspensos em aerossóis. O período de incubação varia entre 1 e 3 semanas.

Espectro clínico

Histoplasmose pulmonar aguda

De curso benigno e autolimitado (com 2 a 4 semanas de duração), manifesta-se com febre, mialgia, tosse e dor retroesternal. Uma pequena parcela pode apresentar dispneia aos esforços, artralgia e alterações dermatológicas (eritemas nodoso e multiforme). Os achados radiológicos mais frequentes são o infiltrado intersticial e as adenomegalias hilares.

Histoplasmose pulmonar crônica

Mais comum em pacientes com idade mais avançada e com alguma doença pulmonar associada, tem apresentação semelhante à da tuberculose, cursando com febre, sudorese noturna, tosse, hemoptise e perda ponderal. Radiologicamente, manifesta-se com múltiplas cavitações.

Histoplasmose disseminada aguda e subaguda

Frequentemente associada a quadros de imunossupressão grave (AIDS, transplantados e usuários de medicações imunossupressoras), no geral há acometimento pulmonar relacionado com hepatoesplenomegalia, adenomegalias, lesões cutâneas e pancitopenia.

Histoplasmose disseminada crônica

Associada a quadros de imunodepressão celular leves (pacientes idosos, diabéticos, usuários de corticosteroides), no geral, acomete um único órgão ou sistema, podendo haver envolvimento pulmonar, cutâneo, nervoso, gastrintestinal ou suprarrenal.

Diagnóstico

Os recursos diagnósticos mais comumente utilizados são:

- Cultura de material biológico: tem baixa sensibilidade e pode demorar até 40 dias para positivar
- Exame histopatológico: detecta o *H. capsulatum* pelas colorações de ácido periódico de Schiff (PAS) e Grocott
- Reações sorológicas empregadas para a determinação de anticorpos específicos
- Detecção do antígeno polissacárido do *H. capsulatum* na urina ou no soro.

Tratamento

O tratamento da histoplasmose de acordo com o espectro clínico está descrito na Tabela 64.1.

Tabela 64.1 Tratamento da histoplasmose de acordo com o aspecto clínico.

Forma clínica	Tratamento
Pulmonar aguda	<ul style="list-style-type: none"> ■ Formas leves: tratamento sintomático ■ Formas moderadas: itraconazol 400 mg/dia durante 6 a 12 semanas ■ Formas graves: anfotericina lipossomal 3 a 5 mg/kg/dia durante 2 semanas ou até a melhora clínica
Pulmonar crônica	Itraconazol 400 mg/dia durante 18 a 24 meses
Disseminada	<ul style="list-style-type: none"> Ataque: anfotericina lipossomal 3 a 5 mg/kg/dia durante 2 semanas ou até a melhora clínica Consolidação: itraconazol 200 mg/dia durante 12 meses

PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Micose endêmica sistêmica com importante morbidade e mortalidade na América Latina, cujos agentes etiológicos são *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*.

O principal fator de risco para adquirir infecção é uma profissão ou atividade relacionada com manejo do solo contaminado com o fungo, principalmente na agricultura.

Menos de 2% de todos os pacientes infectados desenvolverão uma das duas formas clínicas da paracoccidioidomicose (PCM): aguda ou subaguda e crônica.

Formas clínicas

Crônica

Forma clínica mais prevalente em homens (razão de 22:1), entre 30 e 60 anos, seus principais sinais e sintomas são:

- Sintomas pulmonares inespecíficos em 80 a 90% dos pacientes, como tosse seca ou produtiva, dispneia, dor pleurítica ou hemoptise. Na radiografia de tórax, o achado mais comum é o infiltrado reticulonodular bilateral. A tomografia computadorizada pulmonar pode mostrar consolidações, nódulos, cavitacão e fibrose. A gravidade da destruição pulmonar não se correlaciona com a sintomatologia clínica
- Sinais sistêmicos, como perda de peso, pirexia leve e anorexia
- Úlceras orais superficiais com microgranulação e pontos hemorrágicos ocorrem em 30 a 70% dos pacientes, podendo haver, ainda, lesões faríngeas ou laringeas (Figura 64.1). Em casos raros, outras superfícies mucosas podem ser envolvidas, como nasal, ocular e genital
- Lesões cutâneas úlcero-crostosas que evoluem de lesões papulosas, nodulares ou verrucosas, que surgem em cerca de 30% dos casos
- Envolvimento fúngico das glândulas suprarrenais pode ser documentado em até 90% dos pacientes submetidos à necropsia e representado por pacientes assintomáticos com hipofunção detectada pela resposta limitada do cortisol à estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (14 a 44%) ou doença de Addison (3 a 7%)
- A neuroparacoccidioidomicose (NPCM) é uma doença rara (5%) e grave. A complicação clínica manifesta-se principalmente como um granuloma cerebral com sinais focais. É digno de nota que a NPCM também pode surgir sem nenhuma outra manifestação da doença.



Figura 64.1 Forma crônica da PCM em adulto. **A.** Lesão de mucosa oral finamente granulomatosa com pontilhado hemorrágico. **B.** Radiografia de tórax com opacidades reticulonodulares em ambos os pulmões, mais acentuadas nas regiões centrais. **C.** Múltiplas bronquiectasias associadas a áreas de opacidades parenquimatosas irregulares, peribroncovasculares, bilaterais, simétricas, com retracções e distorção arquitetural.

Aguda/subaguda (juvenil)

Relatada geralmente em pacientes com menos de 30 anos que apresentam:

- Linfonodomegalia generalizada (87 a 100%), com frequência acompanhada por hepatosplenomegalia e, eventualmente, lesões na pele e nos ossos. Os linfonodos aumentados são inicialmente firmes e dolorosos e afetam as cadeias profundas e superficiais. Conglomerados linfonodais podem surgir com supuração e formação de fistulas
- Febre, perda de peso e anorexia
- Massas abdominais por confluência dos gânglios linfáticos e formação de abscessos no fígado e no baço
- Icterícia obstrutiva por compressão extrínseca do ducto biliar pelos linfonodos abdominais aumentados ou por ascite

- Graus variados de obstrução intestinal decorrentes da compressão extrínseca ou de lesões mucosas ulceradas
- Ascite, linfangiectasia e perda de proteína entérica em decorrência do envolvimento extenso do sistema linfático no abdome
- Eosinofilia periférica, em 30 a 50% dos casos.

Sequelar

Alterações anatômicas e funcionais decorrentes de processos inflamatórios crônicos, levando ao acúmulo de colágeno na fibrose, podem promover sequelas graves, permanentes mesmo após o tratamento. As principais sequelas relacionadas à PCM são vistas no trato respiratório [doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), *cor pulmonale*], alteração da função adrenal, déficits motores, epilepsia, disfonia e microstomia.

Diagnóstico

Geralmente, baseia-se na demonstração de elementos fúngicos sugestivos de *Paracoccidioides* spp. em amostras clínicas. Os testes sorológicos também são úteis para o diagnóstico e o acompanhamento dos pacientes, mas podem ser negativos em pacientes com condições imunossupressoras. Métodos fundamentados em reação em cadeia da polimerase (PCR) e ensaios para detecção de抗原s específicos de *P. brasiliensis* (gp43 e gp70) foram desenvolvidos, mas não estão disponíveis para laboratórios de rotina. A Tabela 64.2 resume a sensibilidade, a especificidade e outras características relevantes das principais ferramentas diagnósticas disponíveis para o diagnóstico de PCM.

Tratamento

P. brasiliensis e *P. lutzii* são suscetíveis à maioria dos antifúngicos sistêmicos. Decisões sobre quais medicamentos usar são dirigidas pela gravidade da doença, o local da infecção e as contra-indicações por falhas de órgãos, interações medicamentosas ou exposição prévia e falha em qualquer medicamento específico. A primeira fase da terapia de indução com formulação de amfotericina-B (AMB) é necessária apenas para o tratamento de infecções graves e disseminadas. Os pacientes com apresentações clínicas leves ou moderadas de PCM são inicialmente tratados com itraconazol (ITRA) ou sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMT). Todos os pacientes necessitam de um longo período de terapia de manutenção com medicações orais, que geralmente varia entre 12 e 24 meses. A Tabela 64.3 descreve especificidades relacionadas com a escolha terapêutica.

ESPOROTRICOSE

Doença fúngica granulomatosa subaguda a crônica, adquirida por meio de inoculação traumática ou por inalação de conídios do fungo do gênero *Sporothrix*. Seus agentes etiológicos de importância no Brasil são *Sporothrix schenckii*, relacionado com traumas com plantas e solos contaminados, e *Sporothrix brasiliensis*, por trauma com animais. Essa espécie, que pode infectar seres humanos, gatos e cães, deu início a uma importante epidemia inicialmente documentada no estado do Rio de Janeiro e atualmente já em disseminação para as demais regiões do país. Além da inoculação transcutânea associada a trauma de plantas ou animais, outras vias de entrada, como vias respiratórias, conjuntivais e osteoarticulares de infecção, também podem ocorrer.

Apresentação clínica

A esporotricose apresenta diferentes formas:

- Esporotricose cutânea (90 a 95% dos casos): membros superiores afetados em 45 a 50%, membros inferiores em 20 a 25%, cabeça e pescoço em 10 a 20%
- Esporotricose linfocutânea (55 a 75%): caracterizada por nódulos granulomatosos, ulcerosos e dolorosos em distribuição linear (ao longo dos vasos linfáticos) nos membros (Figura 64.2). As lesões podem envolver conjuntiva, boca, faringe, cordas vocais, nariz e seios
- Esporotricose cutânea fixa (22%): lesão nodular indolor, infiltrada, às vezes ulcerada ou verrucosa, com halo violáceo no local de inoculação e lesões satélites
- Esporotricose cutânea disseminada: lesões indolores, infiltrativas, nodulares, ulceradas, distribuídas por todo o corpo, mais comuns em imunossuprimidos.

O envolvimento extracutâneo tem sido raramente descrito, com acometimento osteoarticular, oftalmico e do sistema nervoso central, o último mais observado em indivíduos imunocomprometidos. Um aumento no número de formas imunoalergênicas (p. ex., eritema nodoso, artralgia, mialgia e coriorretinite) tem sido relatado no atual surto no Brasil.

Tabela 64.2 Principais características das ferramentas diagnósticas disponíveis para o diagnóstico de PCM.

Método diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade	Vantagens	Desvantagens
Sorologia (IDD, CIE, IFI)	69 a 100%	80 a 100%	<ul style="list-style-type: none"> ■ Correlaciona-se com gravidade da doença ■ Monitoramento de resposta terapêutica ■ Baixo custo 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Não há kits comerciais disponíveis ■ Não há padronização entre os testes ■ Pode ser negativa em condições de imunossupressão

				■ Reação cruzada com histoplasmose e aspergilose
Exame direto	48 a 75%, pior em escarro	Alta	<ul style="list-style-type: none"> ■ Resultado imediato ■ Facilidade de obtenção de amostras ■ Baixo custo ■ Promove material para avaliação de espécie, suscetibilidade a antifúngicos e virulência 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Exige profissionais habilitados para avaliação do exame
Cultura	25 a 44%	100%	-	<ul style="list-style-type: none"> ■ Necessita de incubação de 2 a 6 semanas
Histopatologia	65 a 97%	Alta	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pode sugerir gravidade da doença (granulomas bem formados <i>versus</i> granulomas frouxos) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Requer procedimento invasivo para realização de biópsia ■ Exige profissionais habilitados para avaliação do exame
Métodos moleculares (PCR)	Alta	Alta	<ul style="list-style-type: none"> ■ Possibilitam identificar espécies ■ Possibilitam diagnósticos em materiais biológicos com baixa carga fúngica 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alto custo se comparados aos métodos convencionais ■ Indisponíveis na prática clínica

IDD: imunodifusão dupla; CIE: contraimunoelétroforese; IIF: imunofluorescência indireta; PCR: reação em cadeia da polimerase.

Tabela 64.3 Especificidades relacionadas com a escolha terapêutica.

Fármacos	Dose	Duração estimada do tratamento	Especificidades
Formulações de anfotericina B	Deoxicíclato 0,5 a 1 mg/kg/dia IV Formulações lipídicas 3 a 5 mg/kg/dia IV	2 a 4 semanas (ou até melhora)	Usar em formas graves e disseminadas. Cuidado necessário quanto a nefrotoxicidade e reações infusoriais, especialmente com desoxicíclato
Itraconazol	200 mg/dia	9 a 18 meses	Escolha em formas leves e

			<p>moderadas. Não usar quando o sistema nervoso central estiver envolvido</p> <p>Absorção errática do trato gastrintestinal, melhorada pela ingestão de dose única após a refeição</p> <p>Verificar as interações medicamentosas</p>
Sulfametoxazol-trimetoprima	Trimetoprima (240 mg a cada 12 h)	18 a 24 meses	<p>Uso em formas leves e moderadas. Formulações orais e intravenosas disponíveis. Maior experiência em crianças.</p> <p>Boa alternativa para o tratamento de neuroparacoccidioidomicose (pode exigir um longo período de uso)</p>



Figura 64.2 Aspectos clínicos e microbiológicos da esporotricose. Acometimento linfofocutâneo. Cortesia do Dr. Flávio Queiroz Telles, professor de Infectologia da UFPR.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial clínico da esporotricose cutânea inclui infecções micobacterianas tuberculosas e não tuberculosas cutâneas, hanseníase, micetoma, cromoblastomicose, leishmaniose cutânea e carcinoma espinocelular.

A cultura permanece como padrão-ouro, mas o período de incubação varia entre 1 e 4 semanas. O exame microscópico direto de amostras clínicas somente é útil quando há alta carga fungica e costuma auxiliar no diagnóstico dos felinos no surto atual. A histopatologia também apresenta baixo rendimento e nela, sendo, em geral, visualizados granulomas únicos ou múltiplos. O fenômeno de Splendore-Hoeppli (leveduras rodeadas por imunocomplexos antígeno-anticorpo) é observado em 40% das vezes com sensibilidade de 94%.

Testes sorológicos como ELISA já foram desenvolvidos e têm alta sensibilidade e especificidade, porém não estão disponíveis comercialmente. Testes cutâneos intradérmicos podem auxiliar no diagnóstico das formas cutânea e linfofocutânea. Testes moleculares permanecem restritos aos ambientes de pesquisa.

Tratamento

Em geral, a esporotricose apresenta um curso benigno e responde bem a vários tratamentos, tendo sido relatada ocasionalmente regressão espontânea das lesões. O ITRA é o melhor agente antifúngico sistêmico oral para o tratamento da esporotricose, com uma taxa de resposta em torno de 90%. Terbinafina e iodeto de potássio supersaturado constituem opções de segunda linha.

As manifestações linfofocutâneas e outras manifestações cutâneas da esporotricose são tipicamente tratadas com ITRA por 3 a 6 meses. Se possível, devem-se monitorar as concentrações plasmáticas de ITRA durante o tratamento. A anfotericina B (formulação lipídica preferencialmente 3 a 5 mg/kg/dia) compreende o agente de escolha para formas mais graves de doença e na gravidez. O prognóstico geralmente é bom, com a maioria dos pacientes alcançando a cura clínica completa sem nenhuma sequela.

BIBLIOGRAFIA

- Azar M, Hagel CA. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2017;38:403-15.
- Bellissimo-Rodrigues F, Machado AA, Martinez R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85:546-50.
- Bongomin F. Sporotrichosis. Global Action Fund for Fungal Infections – Fact Sheet; 2018.
- Ferreira MS, Borges AS. Histoplasmosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(2):192-8.
- Queiroz-Telles F, Hassan Fahal F, Falci DR, Caceres DH, Chiller T, Pasqualotto AC. Neglected endemic mycoses. *The Lancet Infectious Diseases*. Series Fungal Infections 4. 2017;17(11).
- Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, de Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Brasil Med Trop*. 2017;50:715-40.

Wheat LJ, Azar M, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. Infectious Diseases Society of North America. 2016;30:207-27.

Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007;45:807.

William Dunke de Lima • Lilian R. N. Avilla

ERISIPELA E CELULITE BACTERIANA

Fisiopatologia

A celulite bacteriana é uma condição inflamatória que atinge a epiderme e a derme, constituindo uma das manifestações mais comuns de infecções da pele e de partes moles. A erisipela, considerada uma forma distinta e superficial de celulite, atinge a derme superior, enquanto a celulite envolve a derme profunda e a gordura subcutânea.

A penetração do patógeno decorre da transgressão da superfície cutânea por qualquer ruptura da integridade epidérmica, comumente chamada de “porta de entrada”. Condições inflamatórias da pele, intertrigo, úlceras, edemas preexistentes (seja por insuficiência venosa, seja por outras condições de drenagem linfática prejudicada), picadas de insetos, sítios de injeção de substâncias de uso ilícito ou até mesmo lesões cutâneas clinicamente imperceptíveis podem favorecer a entrada de agentes infecciosos. Outras condições, como obesidade, imunossupressão e episódios anteriores de celulite, também constituem fatores predisponentes.

Etiologia

Os principais agentes infecciosos, especialmente em pacientes imunocompetentes, são os estreptococos betahemolíticos (grupos A, B, C, G e F), mais comumente estreptococos do grupo A ou *Streptococcus pyogenes*.

Staphylococcus aureus é um agente menos comum de celulite. Os casos decorrentes são mais associados a celulite purulenta, lesão aberta ou trauma penetrante.

Outros microrganismos, como bacilos Gram-negativos, também podem causar infecção, porém geralmente em circunstâncias especiais, como aquelas decorrentes de mordedura de animais, no pé diabético, em pacientes neutropênicos ou em imunodeficientes graves.

Apresentação clínica e diagnóstico

Ambas as condições podem se apresentar com edema, calor e eritema, bem como alterações do aspecto, coloração e turgor cutâneos, com evolução para aspecto em “casca de laranja”. Em algumas situações, essas alterações estão associadas à linfangite, com acometimento dos linfonodos regionais. Vesículas, bolhas e hemorragias cutâneas, bem como petequias e equimoses, podem se desenvolver. Os membros inferiores constituem a região mais frequentemente acometida, em geral de forma unilateral. A erisipela apresenta-se com placa eritematosa de bordos bem delimitados, e a celulite pode ter bordos menos delimitados, com áreas de transição não tão definidas. Sinais inflamatórios sistêmicos, como febre, calafrios, mal-estar, cefaleia, taquicardia e leucocitose, podem não compreender manifestações claramente indicativas de uma ou outra forma de acometimento, já que podem ocorrer em ambas.

O diagnóstico é basicamente clínico. Em situações especiais – quadros de evolução prolongada, acometimento extenso, recorrentes ou não responsivos ao tratamento –, a biopsia cutânea pode se tornar necessária.

Hemocultura e culturas de pele (por biopsia) são desnecessárias para casos típicos de erisipela e celulite. As hemoculturas são positivas em menos de 10% dos casos. A coleta de sangue para hemocultivo deve ser considerada apenas para pacientes com acometimento sistêmico grave, em particular nos neutropênicos, esplenectomizados, diabéticos, com linfedema e portadores de malignidade. Também constituem situações em que a coleta de culturas é necessária: infecção grave (p. ex., celulite extensa), história de abscessos recorrentes ou múltiplos, falha na antibioticoterapia inicial ou resposta subótima ao tratamento e os extremos de idade (lactentes/escolares ou idosos).

Tratamento

O tratamento empírico ocorre praticamente na totalidade dos casos identificados. Assim, normalmente não se sabe a etiologia microbiológica. A maior parte dos pacientes pode receber medicações via oral desde o início do tratamento. Deve-se preferir antibióticos com espectro reduzido, com cobertura para estreptococos e estafilococos. Os antibióticos adequados para a maioria dos pacientes incluem penicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, dicloxacilina, cefalexina ou clindamicina, sendo a monoterapia com betalactâmicos recomendada. O uso alternativo de outros fármacos, como sulfametoazol-trimetoprima e cefuroxima, também pode ser considerado.

O tempo de tratamento deve ser guiado pela resposta terapêutica. Para situações em que o tratamento ambulatorial é possível, administração de antibióticos por 5 a 10 dias costuma ser suficiente. Em imunossuprimidos, deve ser realizado por 7 a 14 dias. Recomenda-se a reavaliação clínica 24 a 48 h após o início do tratamento.

A infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é uma causa incomum de celulite, para a qual a antibioticoterapia está indicada quando a celulite estiver associada a traumatismos penetrantes, uso de medicações intravenosas, drenagem purulenta ou provável infecção concomitante por MRSA em outros sítios. Contudo, em tempos de crescente exposição ambiental a cepas com perfis distintos de resistência, quando houver evolução subótima com o

tratamento preconizado e se ele não contemplar a MRSA, justifica-se a troca de terapêutica com ampliação de espectro do tratamento, inclusive para esse agente. Nessa circunstância, as opções para o tratamento da MRSA incluem medicações intravenosas (vancomicina, teicoplanina, ceftarolina, daptomicina, linezolid) ou orais (doxiciclina, clindamicina ou sulfametoazol-trimetropim).

Sinais sistêmicos de infecção podem ser preditores de falência com terapia empírica. Ainda assim, pode-se tentar terapia via oral isolada inicialmente. Caso se observem falha terapêutica ou sinais de inflamação exacerbada, a pronta iniciação de terapia intravenosa, com cefalosporina de terceira geração, penicilina ou clindamicina, torna-se necessária.

Pacientes com imunossupressão grave, hipotensão, acometimento extenso de membro ou rápida progressão da doença requerem tratamento com antimicrobianos de amplo espectro, sendo, nessas situações, relevante a associação de cobertura para germes Gram-negativos (vancomicina + piperacilina/tazobactam ou imipeném ou meropeném).

Corticosteroides sistêmicos podem ser considerados em pacientes adultos não diabéticos (prednisona 40 mg/dia durante 7 dias), pois apresentam evidências de uma melhora clínica mais rápida. Contudo, é necessário afastar outras infecções associadas, como a fasciite necrosante.

Em alguns pacientes, a inflamação cutânea e as características sistêmicas pioram após o início da terapia, provavelmente pela destruição súbita dos patógenos, o que libera enzimas responsáveis pelo aumento da inflamação local. Orienta-se manter a área infectada elevada para promover drenagem do edema e diminuir a concentração local de marcadores inflamatórios, acelerando a melhora. Complicações como endocardite, osteomielite, sepse e síndrome do choque tóxico podem ocorrer, condições em que os exames de imagem são necessários para complementação diagnóstica quando de sua suspeita.

A ultrassonografia auxilia na detecção de abscessos cutâneos, especialmente no contexto de atendimento de urgência/emergência, enquanto a ressonância magnética é útil para distinguir na detecção de acometimento de sítios profundos e de osteomielite. A tomografia computadorizada pode ter desempenho inferior à ressonância quando empregada no estudo de tecidos moles e osso, entretanto também pode ser utilizada. O exame radiográfico não pode diferenciar com segurança celulite de fasciite necrosante ou gangrena gasosa; mediante suspeita clínica dessas entidades, a imagem radiográfica não deve atrasar a intervenção cirúrgica.

As infecções recorrentes ocorrem até 1 ano após a primeira manifestação em 14% dos casos, e até 3 anos em 45%. Outras afecções predisponentes, como *tinea pedis*, devem ser tratadas adequadamente para prevenir a recorrência. Fatores de risco modificáveis merecem especial atenção, cabendo ao médico orientar quanto às medidas necessárias para sua correção – obesidade e tabagismo. Fatores não modificáveis, como edema, insuficiência venosa, histórico de neoplasias e pacientes vivendo em situação de rua, são passíveis de atenção médica, devendo ser tratadas de acordo com recomendações específicas.

Outras formas particulares de celulite (orbital, de parede abdominal, bucal, perianal) exigem abordagem especializada. Cabe ressaltar a dermatite de contato, condição mais comumente considerada um diagnóstico diferencial, que pode ser diferenciada das celulites e erisipelas pelo acometimento bilateral e, por vezes, pela ausência de trauma cutâneo evidente.

ABSCESOS CUTÂNEOS, FURÚNCULOS E CARBÚNCULOS

Fisiopatologia e etiologia

O abscesso cutâneo, uma coleção purulenta localizada na derme ou nos tecidos cutâneos mais profundos, está frequentemente associado à infecção bacteriana. Pode ser causado por vários patógenos, sendo os mais comuns aqueles relacionados com os da flora natural da pele e das mucosas. O agente único mais frequente é o *S. aureus* (muitas vezes resistente à meticilina); contudo, também é possível o envolvimento de múltiplos organismos, como *S. pyogenes* e bacilos Gram-negativos anaeróbios, os últimos mais associados a áreas periorais, perirretais e vulvovaginais.

Causas incomuns de abscesso na pele incluem micobactérias não tuberculosas, blastomicose, nocardiose e criptococose, entre outras infecções bacterianas e fúngicas sistêmicas que acometem com mais frequência os imunocomprometidos.

O furúnculo constitui uma infecção do folículo piloso com extensão purulenta no tecido subcutâneo adjacente, levando à formação de abscesso, geralmente causada por *S. aureus*. Já o carbúnculo é formado pelo coalescimento de furúnculos, que drenam pelos orifícios foliculares.

Apresentação clínica

Abscessos cutâneos se apresentam como nódulos endurecidos, dolorosos, flutuantes e eritematosos, podendo ser únicos ou múltiplos, muitas vezes encimados por pústula e circundados por edema eritematoso. Áreas comuns de envolvimento incluem a parte de trás do pescoço, rosto, axilas e nádegas. Febre, calafrios e toxicidade sistêmica são incomuns, e adenopatia regional pode ser observada. A ultrassonografia pode ser útil no diagnóstico de abscesso.

Abscessos estreitos, geralmente relacionados com substâncias injetadas intraderme não totalmente absorvidas, constituem um diagnóstico diferencial relevante, já que causam irritação local, e, ainda, podem se transformar em lesões duras e sólidas à medida que cicatrizam. Em algumas situações, a existência de material estranho local predispõe à infecção secundária, como nos casos de injeção de silicone industrial em mamas, nádegas e membros.

Furúnculos podem ser dolorosos, eritematosos e endurecidos, surgindo mais comumente em áreas sujeitas à transpiração e à fricção (face, pescoço, axila e nádegas) e se rompendo e drenando, com frequência, espontaneamente.

Carbúnculo surge pela infecção envolvendo vários folículos pilosos adjacentes, formando uma região inflamatória e coalescente com drenagem de pus de múltiplos orifícios, mais profunda que um furúnculo. Geralmente acomete parte posterior do pescoço e das coxas, especialmente em indivíduos com diabetes. Acometimento sistêmico, como febre e mal-estar, é comum.

Tratamento

É de suma importância a realização de incisão e drenagem do abscesso, com exteriorização de todo conteúdo purulento, limpeza local e revisão da ferida, sempre que possível com abertura de eventuais loculações.

Não se recomenda antibioticoterapia de rotina, visto que não demonstra melhores taxas de cura quando instituída após a drenagem; porém, se o paciente apresentar sinais de infecção sistêmica, algum tipo de imunodeficiência, múltiplas lesões ou extremos de idade, recomenda-se a cobertura para *S. aureus*, inclusive MRSA. Também se recomenda associar antibiótico à terapia quando a drenagem for insuficiente para sucesso terapêutico.

A cultura rotineira de material desbridado não é necessária em pacientes saudáveis que não recebem antibióticos.

No caso de abscessos recorrentes, indica-se o tratamento da possível causa preponderante, como cisto pilonidal, hidradenite supurativa ou corpo estranho. Nesses casos, realizar coleta de cultura torna-se fundamental, e o tratamento pode se estender por 5 a 10 dias de antibiótico, direcionado ao patógeno isolado, quando possível. Na recorrência, uma alternativa considerada, por vezes, controversa consiste em associar mupirocina intranasal 2 vezes/dia com banho de clorexidina diário e descontaminação diária de itens pessoais, inclusive toalhas, lençóis e roupas. Se houver recorrência na infância, indica-se investigar imunossupressão, casos em que as alternativas terapêuticas compreendem: 400 a 800 mg de sulfametoxazol e 80 a 160 mg de trimetropim a cada 12 h; 100 mg de doxiciclina VO a cada 12 h; 300 a 600 mg clindamicina VO de 6/6 h ou 8/8 h.

Se MRSA identificado, tratar com sulfametoxazol-trimetoprima dosagem de adulto 1 a 2 comprimidos VO 2 vezes/dia. Sulfametoxazol-trimetoprima pode ser tão eficaz quanto clindamicina para o tratamento de infecção de pele e tecido mole por *S. aureus* adquirida na comunidade em adultos. A doxiciclina oral pode ser tão eficaz quanto sulfametoxazol-trimetoprima em pacientes ambulatoriais adultos com infecção de pele e tecidos moles em uma área de alta prevalência de MRSA.

Se mesmo após drenagem e tratamento com antibióticos de primeira linha não houver melhora clínica ou o paciente apresentar sintomas sistêmicos ou for identificado MRSA, indica-se tratamento empírico com vancomicina (dose de adulto 15 a 20 mg/kg/dia IV a cada 12 h), ceftarolina (600 mg IV a cada 12 h), daptomicina (4 mg/kg IV a cada 24 h) ou linezolid (600 mg IV a cada 12 h).

PIOMIOSITE

Também conhecida como miosite infecciosa, trata-se de uma infecção bacteriana que surge nos músculos esqueléticos por contiguidade ou disseminação hematogênica, tendo como característica pus dentro de grupos musculares individuais, causada principalmente por *S. aureus*.

Em virtude da distribuição geográfica, essa condição costuma ser chamada de piomiosite tropical, embora ocorram casos também em países de clima temperado, especialmente em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Outros fatores de risco incluem diabetes melito, hepatopatia alcoólica, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, desnutrição e neutropenia. Os sítios mais envolvidos são grandes músculos dos membros inferiores e tronco, todavia qualquer grupo muscular pode ser acometido. Costuma preceder a miosite trauma local e uso intenso muscular.

Apresentação clínica e diagnóstico

Clinicamente, pode iniciar com sensação de região de enduração, aumento de volume, eritema e dor local, eventualmente evoluindo para sintomas sistêmicos. Com a progressão da doença, podem surgir pontos de flutuação. O *S. aureus* é responsável por cerca de 90% dos casos de piomiosite. As hemoculturas são positivas em 5 a 30% dos pacientes.

Na maioria das vezes, o diagnóstico necessita de auxílio da ressonância magnética, também para localização e avaliação da extensão do acometimento. Em paralelo, é de suma importância considerar outros sítios infectados, como artrite séptica e osteomielite, além de ser comum a associação com trombose venosa profunda. A ultrassonografia é útil quando de grupos musculares infectados superficiais. Se o paciente mantiver sintomas de infecção, indica-se novo exame de imagem precocemente para rastreio de regiões possivelmente não drenadas.

Tratamento

Drenagem do conteúdo purulento representa uma condição *sine qua non* para tratamento, especialmente se de grande volume. O tempo de tratamento após a drenagem é de 14 a 21 dias. As escolhas empíricas de primeira linha incluem antibióticos contra MRSA, principalmente oxacilina 2 g IV a cada 4 h. No caso de pacientes com fatores de risco para MRSA, recomenda-se cobertura empírica com: vancomicina 15 a 20 mg/kg IV a cada 12 h; teicoplamina 6 mg/kg IV de 12/12 h por três doses, seguida de 6 mg/kg a cada 24 h; linezolid 600 mg IV a cada 12 h; ou daptomicina 6 mg/g 1 vez/dia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Tabela 65.1 apresenta um resumo do conteúdo apresentado e de outras infecções de pele e partes moles.

Tabela 65.1 Resumo sobre infecção de pele e partes moles e outras infecções relevantes.

Infecção	Descrição e apresentação clínica	Patógenos mais comuns	Tratamento
Erisipela e celulite bacteriana	Infecção de derme superior e inferior. Ocorrência de	<i>Streptococcus</i> beta-hemolíticos. Considerar <i>S.</i>	■ Ambulatorial 5 a 10 dias

	eritema, edema, rubor. Mais comum nos membros inferiores	<i>aureus</i> (menos comum) se lesão purulenta, aberta ou trauma penetrante	<ul style="list-style-type: none"> ■ Imunossupressão 7 a 14 dias ■ Cefalexina 500 mg VO de 6/6 h ■ Se cobertura para MRSA: <ul style="list-style-type: none"> ■ Amoxicilina/clavulanato 875 mg VO de 12/12 h ■ Clindamicina 300 a 450 mg VO 4 vezes/dia ■ Considerar prednisona 40 mg/dia VO durante 7 dias
Abscessos cutâneos, furúnculos, carbúnculos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abscesso: coleção purulenta localizada na derme ■ Furúnculo: infecção do folículo piloso ■ Carbúnculo: formado pelo coalescimento de furúnculos 	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>S. aureus</i> ■ <i>Streptococcus pyogenes</i> e bacilos Gram-negativos relacionados com áreas periorais, perirretais e vulvovaginais 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Incisão e drenagem do abscesso, com limpeza local. Não se recomenda antibioticoterapia de rotina. Se recorrência, realizar coleta de cultura ■ Mupiroicina intranasal 2 vezes/dia, banho de clorexidina e descontaminação de itens pessoais diários ■ Considerar sulfametoxazol e trimetropim VO 400/80 a 800/160 mg 12/12 h por 5 a 10 dias
Piomiosite	Pus dentro de grupos musculares, enduração, aumento de volume, eritema e dor local, podendo evoluir para sintomas sistêmicos	<i>Staphylococcus aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tempo de tratamento após drenagem é de 14 a 21 dias ■ Oxacilina 2 g IV de 4/4 h ■ Vancomicina 15 a 20 mg/kg IV 12/12 h, se fatores de risco para MRSA
Gangrena gasosa e mionecrose clostrídica	Relacionada com ferida operatória, inicialmente mais pálida, com escurecimento gradual para eritemapúrpuro. Bolhas, edema e crepitação; tecido necrótico pode avançar rapidamente e	<i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium novyi</i> e <i>Clostridium histolyticum</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Exploração cirúrgica urgente ■ Vancomicina e piperacilina-tazobactam, 3,37 g IV ou ■ Meropeném 1 g IV de 8/8 h

	causar toxicidade sistêmica		
Ferida por lesão de mordedura humana e animal	Cerca de 20% dos casos apresentam infecções graves, com eritema, edema, pus e reação de linfadenopatia regional	Se abscessos purulentos maiores, probabilidade de a infecção ser polimicrobiana (aeróbios e anaeróbios). Feridas não purulentas geralmente indicam infecção por estafilococos e estreptococos, mas também podem indicar <i>Pseudoplatyphila</i> sp. Revisar quadro vaginal para outras etiologias associadas	De 7 a 14 dias para infecções limitadas a tecidos moles e, no mínimo, 21 dias para infecções envolvendo ossos ou articulações Cuidados gerais incluem limpeza local, lavagem abundante com soro fisiológico e desbridamento de tecidos desvitalizados Amoxicilina-clavulanato 875/125 mg VO a cada 12/12 h Outras opções incluem sulfametoazol/trimetopríma ou levofloxacino e clindamicina ou metronidazol
Fasciite necrosante	Infecção de tecidos subcutâneos que se espalha levando à necrose da fáscia superficial. Tecidos subjacentes são firmes e os planos não podem ser percebidos pela palpação	Etiologia pode ser polimicrobiana (aeróbios e anaeróbios) ou por apenas um agente, inclusive estreptococos e <i>Staphylococcus</i> (MRSA)	Conduta cirúrgica imediata é recomendada para pacientes com suspeita de fasciite necrosante Meropeném 1 g IV de 8/8 h ou piperacilina-tazobactam 3,37 g IV a cada 6 h mais vancomicina 15 mg/kg por IV

BIBLIOGRAFIA

- Ali S, Srinivasan S, Peh W. MRI in necrotizing fasciitis of the extremities. The British Journal of Radiology. 2014;87(1033):20130560.
- Norrbom-Teglund A, Norrbom S, Low D. The treatment of severe group a streptococcal infections. Current Infectious Disease Reports. 2003;5(1):28-37.
- Raff A, Kroshinsky D. Cellulitis. JAMA. 2016;316(3):325.
- Rodrigues F. Infecções da pele e dos tecidos moles. 2018. [online] Disponível em: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1300-0_30. Acesso em: 5 dez. 2018.
- Spelman D, Baddour LM. UpToDate; 2018. [online] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cellulitis-and-skin-abscess-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Acesso em: 5 dez. 2018.
- Stevens D, Bisno A, Chambers H, Dellinger E, Goldstein E, Gorbach S et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2014;59(2):e10-e52.
- Web.a.ebscohost.com. Skin abscesses, furuncles, and carbuncles: DynaMed; 2018. [online] Disponível em: <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=b4b67586-2018-4df1-abd67f5e537b2f6a%40sessionmgr4006&bdata=Jmxhbmc9cHQtYnImc2l0ZT1keW5hbWVkLWxpdUmC2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=116747&db=dme>. Acesso em: 5 dez. 2018.

66

Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

*Vanessa Truda • Stefânia B. Prebianchi •
Simone de Barros Tenore*

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1981, nos EUA, até o fim de 2016 foram registrados 36,7 milhões de adultos e crianças vivendo com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)/HIV no mundo. No Brasil, foram notificados 136.945 casos nesse período, a maior parte na região Sudeste (51,1%).

A partir da introdução da terapia antirretroviral altamente eficaz (TARV), a infecção pelo HIV deixou de compreender uma doença terminal e passou a ser uma doença crônica, com, até o momento, tratamento para o resto da vida.

O manejo ambulatorial adequado tem sido fundamental para aumentar a qualidade de vida e reduzir a morbimortalidade nas pessoas que vivem com HIV (PVHIV).

PRIMEIRA CONSULTA

Na primeira consulta, é fundamental realizar uma anamnese detalhada, interrogando sobre histórico de tuberculose (doença e contato com pessoas doentes), alterações neurocognitivas, outras infecções, comorbidades e imunizações. No que diz respeito à vulnerabilidade, é importante questionar sobre parcerias e práticas sexuais, utilização de preservativos e outros métodos de prevenção, histórico de infecções sexualmente transmissível (IST) e uso de drogas lícitas e ilícitas.

Quanto ao aspecto psicosocial, avaliar a reação emocional ao diagnóstico, a rede de apoio social [família, amigos, organização não governamental (ONG)], o nível educacional, as condições de trabalho, o domicílio e a alimentação. Dos antecedentes familiares, verificar a ocorrência de doenças cardiovasculares, hipertensão, dislipidemias, diabetes e neoplasias.

No exame físico, avaliar sinais vitais, peso, índice de massa corpórea (IMC), buscar alterações neurocognitivas, focais e visuais, verificar cuidadosamente a cavidade oral para buscar aftas, úlceras, candidíase e lesões sugestivas de neoplasia. Fazer também exame detalhado da pele (dermatite seborreica, foliculite, ictiose, psoríase, micose de pés e unhas, sarcoma de Kaposi), pesquisa de linfoadenomegalias (occipitais, cadeia cervical, submandibulares, axilares, supratrocleares e inguinais), avaliar o aparelho genital (atentar para verrugas, corrimento vaginal, úlceras genitais) e examinar os aparelhos cardiovascular e respiratório e o abdome.

Os exames complementares essenciais consistem na contagem dos níveis de linfócitos T (LT) CD4+ (para avaliar necessidade de introdução de profilaxias para infecções oportunistas) e no exame da carga viral do HIV (CV-HIV), além de hemograma, glicemia de jejum, perfil lipídico, função hepática e renal, teste imunológico para sífilis, sorologia para hepatites víricas, IgG para toxoplasmose, sorologia para HTLV I e II e Chagas (em áreas endêmicas), prova tuberculinica (PPD) e radiografia de tórax.

A genotipagem pré-tratamento, teste utilizado para avaliar a resistência transmitida a algum antirretroviral, está indicada apenas para gestantes, pacientes sem TARV e com coinfecção tuberculose-HIV, pessoas que tenham se infectado com parceria em uso de TARV, crianças e adolescentes.

SEGUIMENTO CLÍNICO

A periodicidade das consultas e seus objetivos estão descritos na Tabela 66.1.

Já a frequência em que os exames complementares devem ser solicitados está descrita na Tabela 66.2.

Tabela 66.1 Periodicidade da consulta.

Situação	Tempo de retorno	Avaliação
Início ou alteração da TARV	1 a 2 semanas	Efeitos adversos imediatos e adesão a TARV e profilaxias
Adaptação à TARV	1 a 2 meses	Efeitos adversos imediatos e adesão a TARV e profilaxias
Uso regular de TARV, com supressão viral e assintomático	6 meses	Efeitos adversos tardios e adesão Manutenção de supressão viral e eventual falha

		virológica Comorbidades
--	--	----------------------------

Tabela 66.2 Frequência dos exames complementares.

Exame	Intervalo	Observações
LT-CD4+	6 meses	Apenas para pacientes CD4 < 350 céls./mm ³ ou sintomáticos ou uso irregular de TARV ou falha virológica
CV-HIV	6 meses	Repetir em 8 semanas do início de nova TARV Repetir em 4 semanas para confirmar falha virológica
Hemograma	6 a 12 meses	Repetir em até 8 semanas se início ou troca de AZT Repetir em 3 a 6 meses se em uso de AZT ou outros medicamentos mielotóxicos
Creatinina sérica, TFG e urina I	12 meses	Repetir em 3 a 6 meses se em uso de TDF ou outros medicamentos nefrotóxicos, TFG < 60 mL/min, proteinúria ou risco aumentado para doenças renais
Função hepática	3 a 12 meses	Repetir em intervalos mais curtos em caso de uso medicamentos hepatotóxicos, doença hepática ou coinfeções com HCV ou HBV
Perfil lipídico	12 meses	Repetir em 6 meses se houver alteração no exame anterior
Glicemia de jejum	12 meses	Considerar TTGO se GJ: 100 a 125 mg/dL
PPD	12 meses	Iniciar tratamento para tuberculose latente se PPD ≥ 5 mm e ausência de tratamento prévio para tuberculose ou tuberculose latente
Teste imunológico para sífilis	6 meses	Repetir com intervalos menores no caso de exposição de risco
Sorologia para hepatite C	12 meses	Repetir com intervalos menores no caso de exposição de risco Solicitar CV de HCV se anti-HCV reagente ou suspeita de infecção aguda
Sorologia para hepatite B	12 meses	Repetir com intervalos menores no caso de exposição de risco Encaminhar para vacina de indivíduo suscetível Caso anti-HBs positivo, não é necessário repetir a sorologia
Rastreio de alterações ósseas	2 a 3 anos	Após 40 anos para homens e mulheres

AZT: zidovudina; TDF: tenofovir; TFG: taxa de filtração glomerular; HCV: vírus da hepatite C; HCB: vírus da hepatite B; TTGO: teste de tolerância oral à glicose; GJ: glicemia de jejum; PPD: prova tuberculínica.

PLANEJAMENTO FAMILIAR

Visando a reduzir os riscos de transmissão de HIV e de outras IST, bem como de gravidez indesejada, o aconselhamento de métodos contraceptivos deve ser dado no atendimento primário, enfatizando também a importância do uso de preservativos masculinos e femininos. É importante discutir com a paciente as várias formas de prevenção para encontrar o método mais adequado à sua realidade. Atualmente, há o conceito de prevenção combinada, conforme pode ser visto na Figura 66.1.

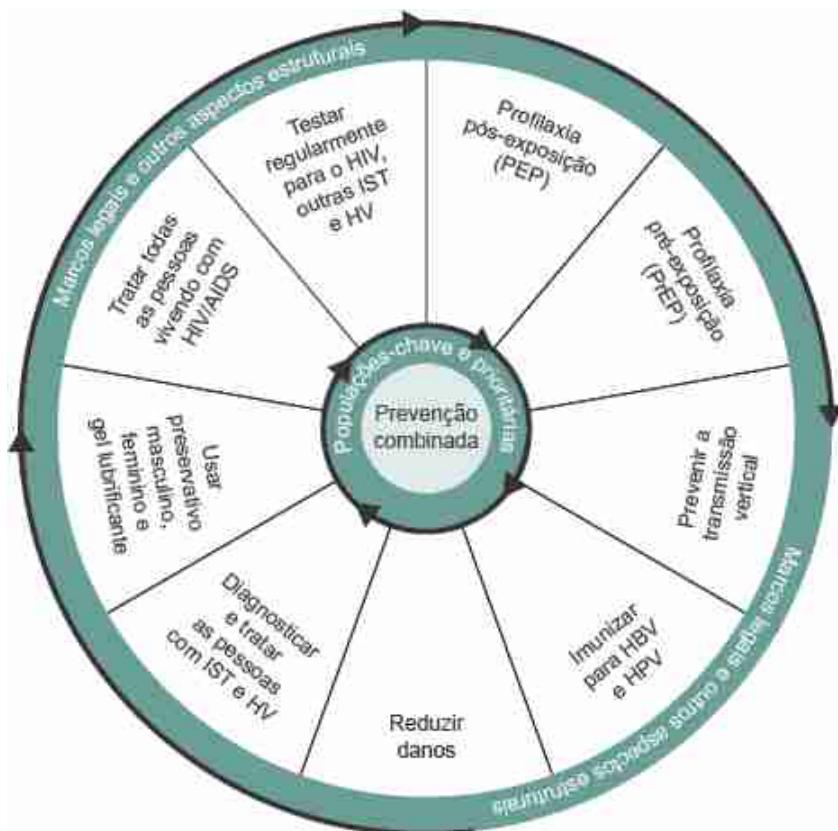


Figura 66.1 Prevenção combinada da infecção pelo HIV.

Com a melhora da qualidade e da expectativa de vida, muitas mulheres optam por engravidar. Sabe-se que a supressão viral representa um fator determinante na redução da transmissão vertical. O uso dos antirretrovirais durante a gestação e a manutenção da carga viral indetectável (principalmente durante o 3º trimestre) reduziu a taxa de transmissão vertical para menos de 1%. Deve-se, contudo, atentar para alguns cuidados, como: avaliação e aconselhamento psicológico; solicitação de sorologias pré-concepção; adequação dos antirretrovirais, evitando esquemas com dolutegravir por estar associado ao aumento da incidência de defeitos no tubo neural; atualização vacinal; suporte nutricional, com suplementação de ácido fólico e sulfato ferroso.

O esquema antirretroviral recomendado como primeira linha na gestação é constituído por tenofovir, lamivudina e raltegravir (RAL).

TRATAMENTO

Seu objetivo, além da supressão da carga viral para níveis indetectáveis (inferiores a 40 cópias/ml) e consequente não transmissão da doença, consiste na redução da morbidade e mortalidade, na melhora da qualidade e da expectativa de vida.

Diminuindo a replicação viral, o tratamento também leva a uma diminuição da ativação imune e do estado de inflamação crônica que causa deterioração de diversos órgãos e sistemas (alterações neurocognitivas, fenômenos ateroscleróticos, alteração da função hepática e renal, entre os principais).

Com base nessas informações, a recomendação atual do Ministério da Saúde é a estimulação do início imediato do tratamento antirretroviral (TARV) para todas as pessoas vivendo com HIV/AIDS independentemente dos níveis de CD4+ e CV.

Deve ser prescrito como esquema de primeira linha atual lamivudina 300 mg/tenofovir 300 mg (1 comp.) + dolutegravir 50 mg (1 comp.), uma combinação com uma posologia cômoda, perfil de toxicidade favorável e que leva a uma supressão eficaz da replicação viral a longo prazo.

Para esses medicamentos, destacam-se as seguintes contraindicações:

- Tenofovir: doenças renais ou ósseas. Alternativa: zidovudina (AZT) e abacavir (ABC)
- Dolutegravir: mulheres em idade fértil, coinfecção com tuberculose. Alternativa: efavirenz (EFV) e raltegravir (RAL).

PROFILAXIAS PRIMÁRIAS

Os esquemas de profilaxia para HIV são apresentados na Tabela 66.3.

Não há indicação para realização de profilaxia primária para criptococose, histoplasmose, infecção por herpes simples e citomegalovírus (CMV). Para profilaxias secundárias, deve-se consultar um especialista.

IMUNIZAÇÃO EM ADULTOS PORTADORES DE HIV/AIDS

A situação clínica imunológica de cada paciente deve ser levada em consideração para indicar uma vacina. A infecção pelo HIV abrange uma heterogeneidade de situações clínico-laboratoriais capazes de comprometer a eficácia e a segurança da vacinação nesses pacientes.

Os imunobiológicos recomendados estão disponíveis nas salas de vacinação na rotina dos serviços de saúde e nos Centros de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIE) e nas clínicas particulares.

Torna-se importante destacar que vacinas com agentes vivos ou atenuados devem ser indicadas sem imunodeficiência clínica e/ou laboratorial. Para isso, leva-se em conta os níveis de LT-CD4+:

- Acima de 350/mm³: indicar vacinação
- Entre 200 e 249/mm³: avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico
- Abaixo de 200/mm³: não vacinar.

Tabela 66.3 Profilaxia primária do HIV.

Agente	Indicação	1 ^a escolha	Alternativas	Critérios de suspensão
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	LT-CD4+ < 200 céls./mm ³ (ou < 14%) ou presença de candidíase oral ou febre indeterminada com mais de 2 semanas de duração ou doença definidora de AIDS	SMX-TMP (800/160 mg) 3 vezes/semana	Dapsona 100 mg/dia	Boa resposta a TARV com manutenção de LT-CD4+ > 200 céls./mm ³ por mais de 3 meses Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ < 200 céls./mm ³
<i>Toxoplasma gondii</i>	LT-CD4+ < 100 céls./mm ³ e IgG anti- <i>T. gondii</i> reagente	SMX-TMP (800/160 mg) 1 vez/dia	Dapsona 50 mg/dia + pirimetamina 50 mg/semana + ácido folínico 10 mg 3 vezes/semana ou clindamicina 600 mg 3 vezes/dia + pirimetamina 25 a 50 mg/dia + ácido folínico 10 mg 3 vezes/semana	Boa resposta a TARV com manutenção de LT-CD4+ > 200 céls./mm ³ por mais de 3 meses Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ < 100 céls./mm ³
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (tuberculose latente)	Desde que afastada tuberculose ativa Se radiografia de tórax com cicatriz	Isoniazida 5 mg/kg/dia (dose máxima de 300 mg/dia); a	-	Duração de 6 a 9 meses para isoniazida (preferencialmente a utilização de 270

	<p>radiológica de tuberculose, sem tratamento anterior</p> <p>Se radiografia de tórax normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ LT-CD4+ > 350 céls./mm³ com PPD ≥ 5 mm ou IGRA positivo, independentemente de PPD ou IGRA ■ LT-CD4+ ≤ 350 céls./mm³ ■ Contato intradomiciliar ou institucional com pacientes com TB pulmonar ou laríngea ■ PPD ≥ 5 mm ou IGRA positivo não tratado 	<p>associação com piridoxina 50 mg/dia pode reduzir o risco de neuropatia ou rifampicina na dose de 10 mg/kg (dose máxima de 600 mg/dia)</p>		<p>doses em 9 a 12 meses) ou 4 meses para rifampicina</p>
Complexo <i>Mycobacterium avium</i>	LT-CD4+ < 50 céls./mm ³	Azitrotnidna 1.200 a 1.500 mg/semana	Claritromicina 500 mg 2 vezes/dia	<p>Boa resposta a TARV com manutenção de LT-CD4+ > 100 céls./mm³ por mais de 3 meses</p> <p>Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ < 50 céls./mm³</p>

IGRA: interferon gamma release assay.

Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

Além disso, consideram-se:

- *Haemophilus influenzae* B: até 19 anos se não vacinado, duas doses com intervalo de 1 mês
- Hepatite A: duas doses 0 a 6 meses
- Hepatite B: quatro doses, com o dobro da dose 0-1-2 a 6 meses. Necessário realizar sorologia após 1 a 2 meses da última dose recebida e, se anti-Hbs < 10 UI/ml, o esquema deverá ser repetido com mais quatro doses em dose dobrada, sendo esta a última tentativa
- Influenza: dose anual
- Meningocócicas conjugadas (Meningo C ou Meningo ACWY): duas doses com intervalo de 2 meses e um reforço a cada 5 anos (preferir a vacina ACWY)
- Meningocócica B: duas doses 0-1 meses
- Pneumocócica conjugada (VPC 13): uma dose
- Pneumocócica 23 V (VPP23): duas doses 0 a 5 anos (sempre preferir VPC13). Iniciar esquema com a vacina conjugada seguida da vacinação da VPP23 respeitando o intervalo de 2 meses entre elas. Se o indivíduo já recebeu a VPP23 e não recebeu a VPC 13, recomenda-se aguardar 1 ano de intervalo mínimo para a aplicação de VPC 13 e aguardar 5

anos para a aplicação da segunda dose de VPP23. Se a segunda dose de VPP23 for aplicada antes dos 65 anos, deve-se dar uma nova dose após essa idade, com intervalo mínimo de 5 anos após a última dose recebida

- HPV: 3 doses 0-1 a 2-6 meses (até os 26 anos na rede pública)
- Tríplice bacteriana: se nunca vacinado, dT 0-2-6 meses. Se esquema incompleto, completar totalizando três doses. Reforço a cada 10 anos (1 dose dT). O uso da vacina dTpa em substituição à dT objetiva, além de proteção individual contra *Bordetella pertussis*, a redução de sua transmissão.

Para vacinas de agentes vivos/attenuados, consideram-se os níveis de LTCD4+:

- Tríplice viral: duas doses 0-1 meses (intervalo mínimo de 1 mês entre as doses)
- Varicela: duas doses 0-1 meses
- Febre amarela: uma dose única completa.

COMORBIDADES RELACIONADAS COM O HIV

Resistência à insulina e diabetes melito

Alterações no metabolismo da glicose provavelmente em decorrência dos efeitos pró-inflamatórios da replicação viral no organismo.

Na era pós-TARV, a introdução dos inibidores de protease (IP) e os análogos nucleotídios (ITRN) aumentaram o número de indivíduos diagnosticados com resistência insulínica ou diabetes melito.

Fatores de risco, além do uso dessas medicações, incluem obesidade, sedentarismo, idade avançada, esteatose hepática e TCD4+ baixos.

Tratamento

Mudança de estilo de vida (MEV) e medicamentos como metformina e tiazolidinedionas.

Dislipidemia

Paciente com infecção pelo HIV apresenta alteração de perfil lipídico com aumento de triglicerídos e diminuição de colesterol total e lipoproteínas. Nessa população, as lipoproteínas também tendem a ser mais aterogênicas com altas proporções de LDL. A TARV pode também aumentar a concentração de triglicerídeos, principalmente naqueles fazendo uso de IP e inibidores de transcriptase reversa não análogos a nucleosídios (ITRNN), como EFV.

Tratamento

Devem-se dosar os lipídios nos primeiros 30 dias do início da TARV e, depois, a cada 3 a 4 meses, além de estimular a MEV.

Se houver dois fatores de risco para doença cardiovascular, deve-se calcular o risco cardiovascular em 10 anos pela escala de risco de Framingham.

Se médio (10 a 20%) ou alto risco (> 20%) para doença cardiovascular, desenvolver intervenção, a qual, inicialmente, poderá ser no estilo de vida, com reavaliação em 3 meses com novo cálculo de RCV, que, se permanecer médio a alto, indica o início da terapia farmacológica, com meta de LDL < 100.

Fibratos são indicados quando níveis de triglicerídos forem superiores a 500 mg/dL. Porém, se paciente com histórico familiar para doença cardiovascular e HDL < 40 mg/dL, considerar o uso com níveis inferiores.

Outras estatinas são preferíveis à simvastatina por sua interação com os IP e a necessidade de altas doses para desfecho esperado, com risco de eventos adversos (Tabela 66.4).

Alterações ósseas

Pacientes com HIV apresentam menor densidade mineral óssea em comparação àqueles de mesmo sexo e idade sem infecção pelo HIV. Isso se deve em parte pela ativação crônica do sistema imune que aumenta a reabsorção óssea e, também, por alguns medicamentos da TARV que podem alterar o metabolismo ósseo.

Os medicamentos mais relacionados com alterações ósseas são tenofovir e IP. Fatores de risco adicionais consistem em tabagismo, idade avançada, sexo feminino, pós-menopausa, nadir de LTCD4+, deficiência de vitamina D e transtornos endócrinos. A densitometria óssea é indicada para todos os indivíduos HIV-positivo após 40 anos, independentemente do sexo.

Tabela 66.4 Perfil das estatinas no tratamento das dislipidemias no paciente com infecção por HIV.

Medicação	ARV	Efeito no ARV ou na estatina	Dose e recomendações
Lovastatina	Todos os IP	Aumento significativo dos níveis de lovastatina	Não usar – contraindicado
Simvastatina	Todos os IP	Aumento significativo dos níveis de lovastatina	Não usar – contraindicado
Atorvastatina	ATV e ATV/r	Possível atorvastatina	Iniciar com dose baixa (10 mg)

	DRV/r	DRV/r com atorvastatina 10 mg similar a 40 mg de atorvastatina administrada isoladamente	Iniciar com dose baixa (10 mg) e não exceder 20 mg/dia
	LPV/r	LPV/r atorvastatina	Uso com cautela e menor dose possível (não exceder 20 mg/dia)
	TPV/r	Atorvastatina	Não usar - contraindicado
Pravastatina	ATV/r	Ausência de dados	Uso com cautela, menor dose possível. Monitorar eficácia e eventos adversos
	DRV/r	Pravastatina após única dose de pravastatina	Uso com cautela, menor dose possível. Monitorar eficácia e eventos adversos
	LPV/r	Pravastatina 33%	Não é necessário ajuste de dose

Todos os IP/r: contraindicados com o uso de lovastatina ou simvastatina. ITRNN (EFV, ETR, NVP): uso com cautela com simvastatina, pravastatina ou lovastatina. DTG, RAL: ausência de interações com hipolipemiantes.
Ministério da Saúde, 2017.

Tratamento

Estímulo a prática de atividades físicas, alimentação balanceada e MEV.

- Se hipovitaminose D < 20 ng/dL: 50.000 UI de vitamina D3 oral por semana durante 6 a 8 semanas
- Se hipovitaminose D de 20 a 30 ng/dL: 600 a 800 UI de vitamina D3 oral com reavaliações rotineiras
- Se osteoporose confirmada: alendronato de sódio 70 mg/semana (outros bifosfonados também podem ser utilizados, sendo recomendado consultar especialista).

Alterações renais

Várias glomerulopatias podem surgir no paciente com HIV, como nefropatia do HIV, glomerulopatias associadas a imunocomplexos, nefropatia por IgA, glomerulonefrite lúpus-like e glomerulonefrite pós-infecciosa.

A nefropatia do HIV compreende a forma clássica de acometimento glomerular pelo vírus, mais frequente em negros e em estágios finais da infecção. Há proteinúria nefrótica e perda de função renal. Além disso, alguns medicamentos implicados no tratamento do HIV podem levar à nefrotoxicidade:

- Tenofovir (desoxiproxil fumarato): maior risco de nefrotoxicidade de IMC baixo, idade elevada, doença renal crônica (DRC), uso conjunto com ritonavir. Contraindicado em ClCr < 60 mL/min/1,73 m²
- Atazanavir/ritonavir: pouco solúvel, precipita-se em pH alcalino, associado à nefrolitíase.

O dolutegravir é um inibidor do transportador de cátion orgânico 2, presente na membrana basolateral da célula tubular renal. Causa elevação da creatinina e redução da taxa de filtração glomerular (TFG) pela inibição tubular proximal dos transportadores da creatinina. Entretanto, não há redução do clearance, sem prejuízo à função renal.

A PVHIV também já pode apresentar DRC em decorrência de outras comorbidades e isso ser agravado pela infecção pelo HIV.

Tratamento

O melhor tratamento para a nefropatia do HIV consiste na supressão de replicação viral por meio da TARV e uso de esquema apropriado de TARV, com correção da dose diante de alterações da função renal. Pacientes com proteinúria superior a 1+ na análise do sedimento por fita e/ou ClCr < 60 mL/min devem ser avaliados por um nefrologista.

BIBLIOGRAFIA

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.

Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30:250.

Salomão R, organizador. Infectologia: bases clínicas e tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p. 345-93.

Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. PLoS One. 2013;8:e81355.

Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Guia de vacinação – Pacientes Especiais – 2013/2014.

UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Disponível em: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf. Acesso em: 30 abr. 2018.

Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. 5. ed. São Paulo: Atheneu; 2015.

Diego Cassola Pronunciato + Mauro Salles

INTRODUÇÃO

Osteomielite é uma infecção óssea que se apresenta de múltiplas formas, classificada de diferentes maneiras pelos especialistas e que pode estar associada a uma gama de condições clínicas, incluindo doenças crônicas não transmissíveis, imunossupressão, bacteriemia e implantes ortopédicos. Essa condição clínica se mostra de difícil controle dada a tendência de formação de biofilme, tanto em implantes quanto no tecido ósseo necrótico, além da demanda de um acompanhamento multiprofissional, envolvendo muitas vezes abordagens cirúrgicas. Este capítulo dará ênfase à osteomielite do adulto em cenário ambulatorial.

CLASSIFICAÇÃO

De maneira geral, baseia-se no tempo e no local da infecção, na existência de condições especiais ou na patogênese, podendo ser:

- Hematogênica: mais comum em ossos longos em crianças. Em adultos, é praticamente exclusiva para osteomielite vertebral, a partir de outro foco infeccioso, como endocardite, infecções de cateter, infecções de pele ou de foco urinário. Em até metade dos casos, o foco primário não é encontrado
- Secundária a foco contíguo: ocorre em infecção de sítio cirúrgico (ISC), infecções de pele e partes moles (IPPM) ou em abscessos
- Secundária a insuficiência vascular ou neuropatia: síndrome do pé diabético, evolui com a combinação de isquemia de pele, partes moles e osso
- Hospedeiro especial: pacientes usuários de medicações intravenosas (HIV ou não) e portadores de anemia falciforme podem ter osteomielite em localizações não habituais, em virtude da entrada de microrganismo via punção ou da insuficiência vascular óssea.

Não é fácil precisar a duração da infecção, tampouco determinar quando se está diante de uma osteomielite aguda ou crônica, sendo o diagnóstico definitivo dependente da análise histológica. Clinicamente, pode-se diferenciar nas seguintes categorias, com uma mudança de conduta respectivamente associada:

- Aguda hematogênica: adquirida durante bacteriemia ou sepse, com curto período de sintomas, responde bem ao tratamento clínico apenas
- Contígua precoce: curto período de sintomas e associado a IPPM, abscessos e úlceras. Também responde bem ao tratamento clínico e à resolução da infecção primária
- Crônica: meses de duração dos sintomas, requer tratamento cirúrgico associado ao uso de antimicrobianos.

Quanto à localização, pode acometer:

- Ossos longos: mais comumente em crianças ou quando de implante ortopédico
- Coluna vertebral
- Osso periarticular
- Sítios incomuns: associados à manipulação cirúrgica, presença de implante e uso de drogas intravenosas (IV).

OSTEOMIELITE AGUDA

Doença exógena causada por trauma ou contaminação cirúrgica, cursa com inflamação supurativa e reabsorção óssea descontrolada. Seus patógenos mais comuns são o *Staphylococcus aureus*, o estreptococo e o *Escherichia coli*.

A congestão vascular leva à necrose óssea, com posterior formação de biofilme tanto em material necrótico quanto em implantes, resistindo a antimicrobianos. Disseminação hematogênica representa a origem mais comum da infecção.

A osteomielite aguda apresenta maior incidência em idosos, com média de idade de 60 anos, mais comumente em homens, após cirurgia de coluna vertebral. Entre os fatores de risco, destacam-se:

- Comorbidades: diabetes melito e uso de medicamentos IV (mais comuns), infecção pelo HIV, imunossupressão, hemodiálise, uso de álcool, cirrose e malignidade
- Locais envolvendo, em sua maioria, osteomielite por contiguidade: cirurgia de coluna, trauma espinal, cateter epidural, punção lombar, abscesso epidural, meningite, abscesso de psoas
- Focos de disseminação hematogênica: infecção geniturinária, endocardite, artrite séptica, IPPM, infecção respiratória e infecção por *S. aureus*.

Quadro clínico

Os sintomas incluem dor em coluna e febre, somados aos sinais de infecção do local da disseminação (mais comumente lombar e raramente multifocal). Outros sintomas podem advir das complicações, como abscesso vertebral causando persistência da infecção ou comprometimento neurológico, como paresia, dor radicular e alterações da sensibilidade.

Exames diagnósticos

A leucocitose tem pouca sensibilidade em osteomielite; porém, a velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa apresentam boa sensibilidade e podem ser empregadas como marcadores para tratamento.

Hemocultura nem sempre é positiva, mas sua positividade exclui a necessidade de biopsia. Idealmente, aguarda-se a coleta do exame para iniciar a antibioticoterapia (ATB).

A biopsia óssea apresenta positividade maior, podendo ser indicada para pacientes com hemocultura negativa.

Exames de imagem são importantes não somente para diagnóstico da osteomielite, mas também para a identificação de causas adjacentes e complicações; contudo, nas apresentações agudas, não têm grande sensibilidade, tornando-se a ressonância magnética o padrão-ouro. Tomografia pode ser realizada para guiar biopsia.

Diagnósticos diferenciais

Quando há febre associada a dor lombar, deve-se suspeitar de outras infecções complicadas, como pancreatite e pielonefrite. Já na ausência de febre, a dor pode advir de uma gama de condições clínicas, incluindo fratura, hérnia de disco e estenose espinal.

Tratamento

Conservador

Não necessita de repouso absoluto ou de antibióticos IV em todos os casos. Não há um tempo considerado ideal, e as recomendações variam de 4 a 6 semanas, tempo que pode aumentar em caso de abscesso não drenado ou existência de implantes.

Recomenda-se escolher antibióticos de biodisponibilidade óssea como fluoroquinolonas e fazer terapia guiada por cultura.

Cirúrgico

Normalmente, não é necessário em casos agudos; porém, naqueles de grande destruição óssea, pode ser necessária estabilização, e, em casos com implante, desbridamento.

OSTEOMIELITE CRÔNICA

Pode ocorrer inflamação de qualquer compartimento ósseo, além de córtex, medula, periôsteo e tecido periósseo, sendo a maioria causada por bactérias com aderência ao tecido ósseo e obliteração vascular.

Diagnóstico

Cursa com dor e sinais flogísticos locais, que podem estar acompanhados de redução de mobilidade e fístula com drenagem. O diagnóstico somente é confirmado com duas ou mais culturas de tecido ósseo.

Edema periôsteo e osteopenia focal em radiografia podem indicar osteomielite, porém a ressonância magnética apresenta maior poder diagnóstico.

O diagnóstico microbiológico apenas pode ser confirmado com fragmento ósseo, não havendo evidência com o uso de biopsias de pele, cultura de secreção de fístula ou cultura de tecido periôsteo para o diagnóstico correto.

Tratamento

Requer abordagem multidisciplinar com ortopedista, infectologista, enfermeiro e fisioterapeuta. Em primeiro lugar, deve-se avaliar a necessidade de o paciente ser tratado – é um tratamento extenso, envolvendo uso

prolongado de antibióticos e cirurgia com desbridamento. Avaliam-se inicialmente o impacto da osteomielite na qualidade de vida do paciente e seu desempenho para realizar o tratamento proposto.

O tratamento cirúrgico deve envolver desbridamento o mais agressivo possível, conforme a gravidade do caso, envolvendo dois tempos cirúrgicos para desbridamento completo. Nesse momento, é de extrema importância a biopsia de fragmento ósseo para cultura para que a terapia antimicrobiana seja guiada por diagnóstico microbiológico após o desbridamento.

A escolha de antibiótico é dificultada por muitos fatores. Não é possível estabelecer diagnóstico microbiológico adequado, baseado em cultura de fragmento ósseo, prévio ao desbridamento ou em pacientes que não sejam abordados cirurgicamente. Somado a esse fator, trata-se de uma infecção causada por biofilme, de modo que sua suscetibilidade aos antimicrobianos não é igual à de bactérias planctônicas, e, fora de biofilmes, o antibiótico a ser escolhido deve ter boa concentração óssea. Por fim, pacientes com alterações vasculares, por comorbidades ou advindas da própria osteomielite, terão baixa concentração de antibiótico no tecido afetado.

A duração correta do tratamento não está bem estabelecida, sendo este iniciado, de modo geral, com semanas (4 a 6, normalmente) de terapia IV, seguida por terapia via oral (VO), não havendo evidência de melhor resultado com mais de 6 semanas de ATB VO.

Em pacientes sem perspectiva de cura, pode-se realizar o tratamento supressivo contínuo VO, para controle de sintomas e melhora da qualidade de vida, caso em que se escolhe o tratamento com base na toxicidade do antibiótico.

O tratamento local pode ser realizado com cimento ósseo, incluindo tobramicina, vancomicina, polimixina, cefalosporinas, fluoroquinolonas, gentamicina, anfotericina B e fluconazol. Entre as escolhas com penetração óssea, estão rifampicina, linezolid, clindamicina, ciprofloxacino, ceftazidime e levofloxacino. O tratamento ideal deve ser guiado por cultura.

Manifestações específicas

Pé diabético

Suspeita-se de osteomielite em pacientes com úlcera sem recuperação mesmo com tratamento. Sinais muito indicativos incluem mau cheiro, secreção purulenta, edema e necrose. Radiografias podem auxiliar diagnóstico, porém a cultura de fragmento ósseo ainda constitui a melhor ferramenta diagnóstica.

Apresenta boa regressão com desbridamento + ATB. Em casos sem desbridamento, opta-se por ATB por 12 semanas, com foco em bactérias Gram-positivas da flora cutânea.

Brucelose

Apresenta-se de forma subaguda, com acometimento vertebral, sacroileíte ou grandes articulações de membros inferiores.

O tratamento pode ser apenas clínico, necessitando de cirurgia apenas em casos com alteração de anatomia, compressão ou acometimento radicular. O curso de antibiótico padrão é feito com doxicilina + estreptomicina por 2 dias, seguido por doxicilina e rifampicina por 6 a 12 semanas

Tuberculose

Sua manifestação mais comum é o acometimento vertebral subagudo, conhecido como mal de Pott. Assim como na brucelose, o tratamento é clínico (rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol por 6 a 9 meses), com cirurgia apenas em casos de alteração da anatomia.

Anemia falciforme

Surge em decorrência de oclusão microvascular óssea. A infecção por bactérias Gram-negativas, como *Salmonella* spp., é a mais frequente. O tratamento é igual ao da osteomielite clássica.

Osteomielite sacral

Ocorre por decúbito em pacientes com múltiplas comorbidades e não apresenta remissão com o tratamento. Se a condição que causou a úlcera e a osteomielite não pode ser revertida, não há tratamento eficaz para cura, nem melhora de alterações neurológicas.

O tratamento é principalmente supressivo e pode incluir retalho para cobertura do tecido ósseo.

Infecção associada à prótese ortopédica

O principal sintoma de infecção periprotética é a dor. Inicialmente, o ortopedista deve avaliar o paciente para verificação de prótese, deiscência, fratura da prótese e movimentação. Excluídas essas alterações, é preciso pensar no diagnóstico de infecção, que pode evoluir para osteomielite.

Anteriormente ao desenvolvimento de osteomielite, pode-se considerar o tratamento com desbridamento, em caso de infecção precoce, ou em troca da prótese, em caso de infecção tardia. Pelo fato de a infecção ser causada por biofilme, o tratamento apenas com antibióticos não é eficaz para cura, apenas para supressão.

Osteomielite associada à prótese

Ocorre com a infecção periprotética não tratada, com evolução para osteomielite. Apresenta-se clinicamente com trajeto fistuloso purulento, com pus ao redor do implante.

Além do fragmento ósseo, a cultura pode ser obtida por meio da própria prótese, com sonicação ou vórtex para obter o microrganismo. O tratamento deve ser cirúrgico, o mais breve possível, para manter a estabilidade óssea do paciente, podendo ser postergado apenas em casos de fraturas em que não houve ainda a formação de calo ósseo. Idealmente, esses pacientes devem ser acompanhados por ortopedista e infectologista.

A estratégia terapêutica deve-se basear no tempo de infecção. No caso de osteomielite, a infecção é tardia, necessitando da troca do implante, com antibióticos IV por 4 a 6 semanas, seguido por ATB VO por até 12 semanas.

Amputação deve ser realizada apenas em casos em que não há alternativa diagnóstica e a infecção apresenta risco elevado para o paciente, sem opção para supressão.

Os pacientes devem ser acompanhados durante todo o tratamento, visando a detecção precoce de eventos adversos e complicações, bem como reavaliações dos sintomas. Infelizmente, não há marcador laboratorial ou de imagem capaz de verificar com precisão uma eventual evolução desfavorável.

BIBLIOGRAFIA

- Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. Clinical microbiology reviews. 2014;27(2):302-45.
Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. N Engl J Med. 1970;282:198-206.
Zimmerli W. Osteomyelitis: classification. In: Zimmerli W, editor. Bone and joint infections: from microbiology to diagnostics and treatment. West-Sussex, UK: John Wiley & Sons; 2015.
Zimmerli W, editor. Bone and joint infections from microbiology to diagnostics and treatment. Wiley Blackwell; 2015.
Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. Apmis. 2017;125(4):353-64.

Victor Cabelho Passarelli • Lilian R. N. Avilla

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma das doenças mais antigas que afetam a espécie humana: já foram observadas evidências da infecção em ossos pré-históricos datados de até 8000 a.C., assim como existem descrições de quadro clínico muito semelhante ao da doença em registros de diversos povos antigos em diferentes regiões. No entanto, somente no século XIX e XX o progresso da Medicina possibilitou um maior entendimento de sua fisiopatologia e de outros achados característicos. Na era de pré-antibióticos, a mortalidade da tuberculose chegava a 80% entre os que desenvolviam a doença. No entanto, mesmo com avanços nas técnicas diagnósticas e terapêuticas, a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* permanece com incidência alta no mundo inteiro, principalmente entre os países subdesenvolvidos, uma vez que a sua disseminação é facilitada por condições precárias de moradia, grandes aglomerados populacionais e desnutrição.

FISIOPATOLOGIA

A tuberculose é uma doença com história natural variável, pois depende da resposta imune individual do hospedeiro à inalação de aerossóis contendo o agente causador da doença, *Mycobacterium tuberculosis*. Três são os desfechos principais: controle e liberação imediata do organismo da infecção, ativação da doença primária ou latência do microrganismo, podendo se manifestar anos após o contato inicial com o bacilo.

Nos casos de infecção primária, uma falha na resposta imune ao eliminar o bacilo possibilita a sua proliferação dentro dos macrófagos alveolares. A partir desse ponto, sua migração para outros sítios anatômicos provoca infecção extrapulmonar e aumento de produção de citocinas locais, atraindo mais macrófagos, neutrófilos e monócitos, na tentativa de controle da proliferação bacilífera e, eventualmente, formando uma estrutura granulomatosa conhecida como granuloma ou tubérculo, classicamente apresentando necrose caseosa central. Uma das principais citocinas envolvidas nesse processo é o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).

Mediante a ineficácia da resposta mediada pelo TNF-alfa, prolifera-se o *Mycobacterium*. Eventualmente, após uma média de 6 semanas, cerca de 90% dos indivíduos desenvolvem uma resposta imune celular eficaz contra a proliferação do bacilo, mas, apesar de controlados, os bacilos nesses locais ainda são viáveis, caracterizando a infecção latente.

Nos indivíduos sem imunodeficiências ou comorbidades, a reativação de infecção latente da tuberculose se dá em 5 a 10% dos casos. No entanto, o risco da reativação é consideravelmente maior naqueles que apresentam algum tipo de imunossupressão, como HIV/AIDS, diabetes melito, doença renal crônica, neoplasias, uso crônico de corticosteroides e/ou de inibidores de TNF-alfa.

Ao contrário da infecção primária, a reativação da tuberculose tende a ser um processo mais localizado e com menos envolvimento linfonodal. Normalmente, a lesão típica é única e se desenvolve no ápice pulmonar. A doença disseminada é rara e tende a ocorrer em pacientes gravemente imunossuprimidos.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Manifestações clínicas | Tuberculose de acometimento pulmonar

As queixas típicas de pacientes acometidos por tuberculose costumam ser tosse crônica, com ou sem escarros hemoptoicos, febre vespertina, sudorese noturna e perda de peso. Outros sintomas incluem dor torácica ventilatório-dependente e dispneia. É relevante ressaltar que, segundo a definição da Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde de “sintomático respiratório”, todo indivíduo apresentando tosse por período igual ou superior a pelo menos 3 semanas, acompanhada de febre, perda ponderal e hiporexia, com ou sem imagem radiológica sugestiva, deve ser considerado suspeito e investigado. Pacientes com histórico claro de exposição ao bacilo e/ou residentes em áreas de risco devem sempre ter tuberculose incluída nas hipóteses diagnósticas, embora a ausência desses fatores não possa excluir o diagnóstico.

O exame físico não apresenta achados típicos e frequentemente pode ser normal, sobretudo nos casos de acometimento pulmonar não complicados. Exames laboratoriais também podem ser normais, eventualmente com elevação de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação (VHS).

Exames laboratoriais

O diagnóstico definitivo se dá pelo isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* em secreção (escarro, lavado broncoalveolar, líquido pleural) ou tecido (pleura, linfonodo).

A análise do escarro representa o método de primeira escolha pela facilidade e rapidez de coleta, sendo necessário material representativo do trato respiratório inferior (com macrófagos alveolares e células de epitélio respiratório) para realização de:

- Pesquisa direta do bacilo álcool-acidorresistente (BAAR) pela técnica de coloração de Ziehl-Neelsen – microscopia direta
- Teste de amplificação de ácidos nucleicos (Xpert MTD/RIF), que possibilita a detecção molecular do *Mycobacterium tuberculosis* e pesquisa de mutação de resistência à rifampicina
- Cultura de BAAR (padrão-ouro).

A coleta de lavado broncoalveolar via broncoscópica ou a biopsia de tecidos ficam restritas a situações em que a coleta do escarro não é possível, para situações de forte suspeição clínica com escarro negativo e/ou para casos atípicos, quando se torna necessária a pesquisa de diagnósticos diferenciais.

Resultados falso-negativos podem ocorrer quando a amostra de escarro não for satisfatória ou com o uso prévio de antibióticos, principalmente levofloxacino.

Exames de imagem

A radiografia de tórax figura como o principal método de imagem auxiliar ao diagnóstico. Infiltrado focal unilateral no ápice do pulmão (mais comumente no segmento apical ou posterior) com cavitação é o achado clássico (Figura 68.1). Outras apresentações atípicas também podem ocorrer, como infiltrados em outros segmentos pulmonares, linfonodomegalias, infiltrados com aspecto de massa (denominados "tuberculomas"), derrame pleural, ou, ainda, um infiltrado fibronodular difuso, com aspecto semelhante ao de sementes de milho, caracterizando a origem do termo "tuberculose miliar" (Figura 68.2).

A tomografia computadorizada de tórax tem maior sensibilidade para diagnosticar processos mais leves e precoces, além de caracterizar melhor o parênquima pulmonar e o padrão das lesões.

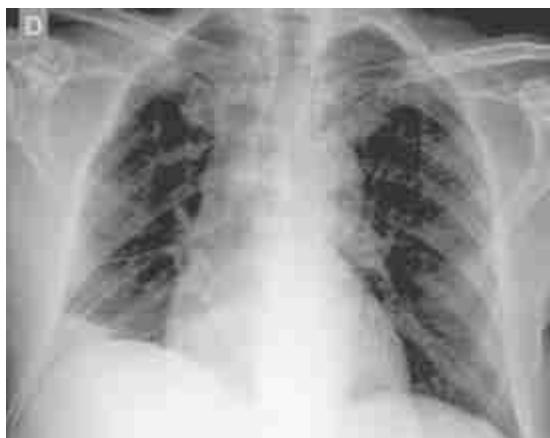


Figura 68.1 Radiografia de tórax mostrando cavitação em lobo superior do pulmão direito.



Figura 68.2 Radiografia de tórax mostrando infiltrado nodular difusamente distribuído, típico de tuberculose miliar.

Diagnóstico diferencial

Outras doenças granulomatosas devem sempre ser consideradas no contexto de sintomas pulmonares associados a achados radiográficos, como ocorre nas micoses sistêmicas com acometimento pulmonar (histoplasmose, criptococose, paracoccidioidomicose), no abscesso pulmonar, na sarcoidose, no carcinoma bronquico, no linfoma e, ainda, em outras micobacterioses não tuberculosas.

TRATAMENTO

O tratamento de primeira linha recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil consiste em duas fases (Tabela 68.1):

- Fase intensiva
- Fase de manutenção.

O tratamento tem duração de 6 meses para pacientes sem comorbidades, complicações ou manifestações extrapulmonares.

Tratamento diretamente observado

Parte fundamental da estratégia de tratamento diretamente observado (TDO), a tomada diária da medicação sob supervisão de profissional da saúde compreende uma das medidas inseridas no Programa Nacional de Controle à Tuberculose do Ministério da Saúde brasileiro, endossada pela OMS, cujas metas são reduzir a taxa de abandono de tratamento e aumentar a taxa de cura global ($> 85\%$) no país. A observação direta, realizada diariamente (de segunda a sexta) ou 3 vezes na semana por profissionais do Programa de Saúde da Família, visa a garantir maior aderência ao tratamento e, subsequentemente, reduzir a emergência de resistência induzida pelo uso inadequado ou descontinuado dos tuberculostáticos. Todos os portadores de tuberculose em tratamento são elegíveis (novos e retratamentos).

Reações adversas

Durante o acompanhamento dos pacientes em tratamento, é de extrema importância a atenção a reações adversas ao uso de tuberculostáticos. Pode-se dividi-las em dois grupos:

- Menores: não implicam necessidade de suspensão do esquema terapêutico básico ou troca de medicamentos que compõem o esquema, podendo ser manejadas por sintomáticos ou outras medidas (como mudança de dieta ou do horário de administração da medicação, em situações específicas)

Tabela 68.1 Esquema básico para tratamento de tuberculose em adultos e adolescentes (a partir de 10 anos de idade).

Regimes	Fármacos	Faixa de peso	Número de comprimidos	Duração
2RHZE Fase intensiva	Rifampicina 150 mg	20 a 35 kg	2 comprimidos/dia	2 meses
	Isoniazida 75 mg			
	Pirazinamida 400 mg	36 a 50 kg	3 comprimidos/dia	
	Etambutol 275 mg			
	Comprimido em dose fixa combinada	> 50 kg	4 comprimidos/dia	
4RH	Comprimido ou cápsula de	20 a 35 kg	1 comprimido ou cápsula de	4 meses

Fase de manutenção	rifampicina 300 mg		300/200 mg/dia	
	Pirazinamida 200 mg	36 a 50 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg/dia + 1 comprimido ou cápsula de 150/100 mg/dia	
		> 50 kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200 mg/dia	

- Maiores: em geral, levam à suspensão ou à troca das medicações utilizadas no esquema terapêutico.

Grupos cujo fator de risco para desenvolvimento de efeitos adversos maiores é superior ao da população em geral compreendem pacientes acima de 40 anos de idade, desnutridos, alcoolistas, infectados pelo vírus HIV (na fase de imunossupressão avançada – AIDS) e com histórico de doença hepática.

Entre os efeitos adversos maiores, a hepatotoxicidade configura como um dos maiores desafios ao manejo da doença e um dos mais comuns. A interação dos fármacos do esquema básico entre si, assim como com outros medicamentos, aumenta o risco do desenvolvimento de toxicidade hepática, justificando o monitoramento de níveis séricos ao longo de todo o curso do acompanhamento.

Descontinuação do tratamento deve ser considerada mediante a elevação de enzimas que atinja valores três vezes maiores que o limite superior de normalidade, em associação a início de sintomas e/ou icterícia. A reintrodução dos medicamentos, após recuperação de níveis séricos dentro da normalidade e melhora dos sintomas, deve ser feita de maneira escalonada, na sequência: rifampicina + etambutol, isoniazida e pirazinamida. O intervalo de 3 a 7 dias entre cada fármaco reintroduzido deve ser respeitado. Exames laboratoriais para reavaliação da função hepática precisam ser coletados antes da reintrodução de cada um dos medicamentos. Considerar a data a partir da qual seja possível retomar o esquema básico completo para a contagem do tempo total de tratamento.

Esquemas com fármacos alternativos podem ser necessários quando não houver queda do nível sérico de enzimas hepáticas em 4 semanas ou em casos graves. Nessas situações, o acompanhamento em serviços especializados, sob supervisão de um infectologista ou outro profissional com experiência no manejo de casos de tuberculose, é recomendável.

Pacientes com doença renal crônica com *clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/min requerem ajuste na posologia, com aumento do intervalo entre as doses de pirazinamida e etambutol.

PRECAUÇÕES DE CONTATO E ISOLAMENTO RESPIRATÓRIO

Fatores de risco associados à transmissão consistem em:

- Infecção pulmonar ou laringea ativa e não tratada
- Cavitação
- Pesquisa de BAAR e/ou Xpert MTD/RIF positivas em escarro
- Cultura de escarro positiva (mesmo se pesquisa de BAAR negativa).

Pacientes considerados bacilíferos devem ser mantidos em isolamento respiratório. Após 2 semanas de tratamento, considera-se que a carga bacilífera decai exponencialmente. Contudo, no ambiente hospitalar, o isolamento respiratório deve ser suspenso apenas após a confirmação de bacilosscopia negativa em escarro, mesmo após o uso adequado das medicações por um período superior a 14 dias. Caso o paciente precise ser removido ou transite pela unidade de internação, deve sempre ser orientado ao uso de máscara cirúrgica.

Profissionais da saúde lidando com o paciente comprovada ou potencialmente bacilífero devem utilizar máscara de proteção respiratória do tipo PFF2 (padrão brasileiro) ou N95 (padrão dos EUA) a cada contato com o paciente. O mesmo se aplica a visitantes ou quaisquer outras pessoas que visitem a enfermaria ou o quarto de isolamento respiratório. Funcionários responsáveis por remover o paciente entre diferentes alas de hospital ou unidade ambulatorial devem ser instruídos a utilizar a máscara cirúrgica. O paciente, quando em trânsito pelo hospital ou a unidade ambulatorial, deve ser orientado a utilizar máscara cirúrgica. Pacientes com bacilosscopia positiva ou sintomáticos respiratórios sob investigação que estejam internados devem permanecer em quarto de isolamento respiratório, sob precaução para aerossóis.

INVESTIGAÇÃO DE CONTACTANTES

Todos os contactantes de paciente com doença comprovada (caso-índice) devem ser ativamente investigados em busca de casos de tuberculose latente ou ativa. A investigação é conduzida de acordo com a classificação do contato como sintomático respiratório ou assintomático.

Para indivíduos assintomáticos, adultos e adolescentes (> 10 anos), há a recomendação de realizar prova tuberculínica (PPD, do inglês *purified protein derivative*), também conhecida antigamente como teste de Mantoux. Testes com resultado ≥ 5 mm devem ser tratados para infecção latente, após exclusão de doença ativa por meio de radiografia de tórax. Testes com resultado inferior a 5 mm devem ser retestados 5 a 8 semanas após a primeira prova. Resultado do teste subsequente com aumento de 10 mm em relação ao anterior deve ser considerado uma conversão por infecção recente.

Indivíduos sintomáticos devem coletar escarro para pesquisa de BAAR e realizar radiografia de tórax simples. Outros exames podem ser solicitados conforme a necessidade. Considera-se positivo um teste ≥ 5 mm. Para crianças e adolescentes, o valor de corte deve ser ≥ 10 mm. Nesses casos, os pacientes recebem tratamento com isoniazida por, pelo menos, 6 meses para tratar tuberculose latente.

VACINAÇÃO

A aplicação da bacilo Calmette-Guérin (BCG) em neonatos e crianças abaixo de 5 anos mantém-se como a única vacina com eficácia comprovada (de até 80%) nesse grupo, prevenindo as formas graves de apresentação da doença – meningoencefalite tuberculosa e tuberculose miliar. Sua aplicação é indicada prioritariamente para crianças entre 0 e 4 anos de idade, e obrigatória para menores de 1 ano de idade.

Procura-se incentivar a inoculação o mais precocemente possível, de preferência aplicada ainda na maternidade em neonatos com peso ≥ 2 kg. Crianças vacinadas que após 6 meses da data de aplicação não manifestarem cicatriz no local de inoculação devem ser revacinadas. Imunocomprometidos (por HIV/AIDS, uso de corticosteroides prolongado, imunodeficiências congênitas, neoplasias) e gestantes não devem ser vacinados, pois a vacina contém cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis*.

BIBLIOGRAFIA

- Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf. Acesso em: 10 dez. 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinao.pdf. Acesso em: 10 dez. 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual para Normas e Procedimentos para Vacinação, 2014. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/-01VACINA/manual_procedimentos_2014.pdf. Acesso em: 10 dez. 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Tratamento Diretamente Observado (TDO) na Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tratamento_diretamente_observado_tuberculose.pdf. Acesso em: 10 dez. 2018.

Parte 9

Nefrologia

*Cleovansosthenes Freitas •
Lucas F. Theotonio dos Santos*

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) se caracteriza pela perda de função renal de forma irreversível e, muitas vezes, progressiva. Sua progressão está associada a grande morbidade e mortalidade, principalmente a mortalidade por causas cardiovasculares, devendo ser considerada um problema de saúde pública e um alvo para prevenção, detecção precoce e tratamento por clínicos não nefrologistas.

As reais incidência e prevalência da DRC são incertas, embora, no Brasil, se estime que de 3 a 6 milhões de adultos teriam a doença e que mais de 120 mil estão em programas de diálise, estes com uma taxa elevada de mortalidade de 18,2% ao ano.

As diretrizes do Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2013¹ definiram DRC por anormalidades na estrutura ou na função do rim por, pelo menos, 3 meses, com implicações para a saúde. Os critérios para DRC são um ou mais dos seguintes por mais de 3 meses:

- Déficit de filtração: taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73 m²
- Outras disfunções:
 - Albuminúria > 30 mg/24 h
 - Relação albumina/creatinina > 30 mg/g
 - Hematuria de origem glomerular (dismórfica)
 - Distúrbios eletrolíticos e/ou ácido-base de etiologia tubular
 - Anormalidades detectadas por exame histológico
 - Anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem (rim policístico, hidronefrose, cicatrizes corticais, sinais de doença infiltrativa, estenose de artéria renal)
 - História de transplante renal.

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Uma vez comprovada a existência de DRC (pelos critérios anteriormente apresentados), torna-se fundamental identificar os principais fatores modificáveis para o controle da progressão da doença. A investigação da causa depende do contexto clínico, incluindo-se dados relevantes da história pessoal e familiar, fatores sociais e ambientais, medicamentos e exame físico, além de exames laboratoriais e de imagem e diagnóstico patológico, devidamente selecionados a partir de hipóteses diagnósticas plausíveis.

É fundamental reconhecer precocemente os indivíduos com fatores de risco para DRC, que consistem em:

- Idosos
- Diabetes melito
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS)
- Doenças genéticas (p. ex., doença renal policística autossômica dominante, doença de Fabry, síndrome de Alport)
- Anomalias congênitas renais e do trato urinário
- Obesidade ou síndrome metabólica
- Dislipidemia
- Hiperuricemia
- Doença cardiovascular (doença coronariana, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca)
- Histórico de DRC na família
- Baixo peso ao nascer
- Neoplasias e quimioterápicos
- Infecções e doenças autoimunes

- Uropatia obstrutiva
- Tabagismo
- Baixas condições socioeconômicas
- Exposição a nefrotóxicos (principalmente anti-inflamatórios e antibióticos).

Dados nacionais do último Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica² mostram que as causas mais frequentes de DRC no meio médico são hipertensão arterial (34%) e diabetes (30%), seguidos por glomerulonefrite crônica (9%) e rins policísticos (4%); outros diagnósticos foram feitos em 12% dos casos e, em 11% dos pacientes, não se definiu a causa. Os especialistas debatem se a hipertensão pode ser considerada, de fato, o principal motivo, pois muitos pacientes são diagnosticados em uma fase mais avançada da DRC, podendo a hipertensão ser consequência, e não a causa direta.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação (ou estadiamento) da DRC tem como base duas variáveis: TFG (Tabela 69.1) e albuminúria (Tabela 69.2).

A TFG pode ser estimada por diversas fórmulas, mas atualmente dá-se preferência à CKD-EPI e à MDRD. Tais fórmulas levam em consideração idade, etnia, sexo e creatinina em equações logarítmicas e podem ser facilmente encontradas na internet. Não se recomenda mais o uso da fórmula de Cockcroft-Gault, que estima clearance de creatinina (exceção feita para o ajuste de dose de antibióticos, que tem como referência o clearance de creatinina).

Tabela 69.1 Classificação da doença renal crônica conforme a taxa de filtração glomerular.

Categoria da TFG	TFG (mℓ/min/1,73 m ²)
Estágio 1	≥ 90
Estágio 2	60 a 89
Estágio 3A	45 a 59
Estágio 3B	30 a 44
Estágio 4	15 a 29
Estágio 5	< 15

Tabela 69.2 Classificação da doença renal crônica conforme a albuminúria.

Categoria	Albuminúria em 24 h (mg/24 h)	Relação albumina/creatinina urinária (mg/g)
A1	< 30	< 30
A2	30 a 300	30 a 300
A3	> 300	> 300

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Em geral, a DRC evolui de forma subclínica por um longo período e, apenas após atingir estágios mais avançados, começa a se manifestar com sinais e sintomas propriamente ditos, excetuando-se a hipertensão arterial, que, em geral, surge em estágios mais precoces (Tabela 69.3 e Figura 69.1). Mesmo as alterações laboratoriais características (anemia, distúrbio mineral e ósseo, desequilíbrio eletrolítico e ácido-base) não costumam surgir antes do estágio 4 (guardadas as particularidades da doença de base).

PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Uma vez bem estabelecido o diagnóstico da DRC, é necessário reconhecer os pacientes em maior risco de progressão da doença (Figura 69.2) para traçar decisões terapêuticas capazes de retardar a sua evolução.

Tabela 69.3 Principais manifestações clínicas da DRC.

Sistema/alteração	Sinais e sintomas
Geral	Fadiga, mialgia, edema
Neurológico	Distúrbios do sono, alterações de memória
Cardiovascular	Hipertensão arterial sistêmica, pericardite
Gastrintestinal	Náuseas, vômitos, hálito urêmico, hiporexia, anorexia
Hematológico	Anemia, disfunção plaquetária
Hidreletrolítico e ácido-base	Hiperpotassemia, hiperuricemia, acidose metabólica com ânion gap normal, associada ou não à acidose metabólica de ânion gap elevado (“dupla” acidose metabólica)
Endocrinometabólico	Distúrbio mineral e ósseo, hiperparatiroidismo
Dermatológico	Palidez, prurido, unhas de Lindsay (unhas meio a meio)

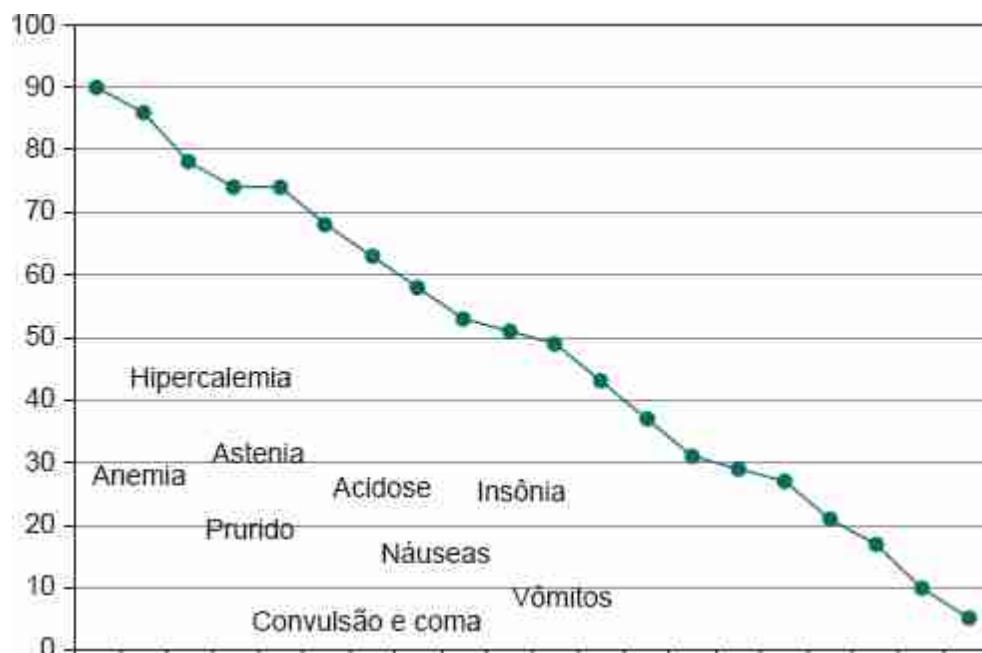


Figura 69.1 Manifestações clínicas versus taxa de filtração glomerular. Adaptada de Rayner et al., 2016.³

Categorias dos níveis de albuminúria Descrição e intervalo			
	A1	A2	A3
Baixo risco	Normal para ligeiro aumento	Aumento moderado	Aumento grave
Risco moderado	< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30 a 300 mg/g 3 a 30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Alto risco			
Muito alto risco			

Categorias de GFR (ml/min/1,73 m ²) Descrição e intervalo	G1	Normal ou alto	≥ 90			
	G2	Diminuição ligeira	60 a 89			
	G3a	Diminuição moderada	45 a 59			
	G3b	Diminuição pouco grave	30 a 44			
	G4	Diminuição grave	15 a 29			
	G5	Falência renal	< 15			

Figura 69.2 Risco de progressão da doença renal crônica. Adaptada de KDIGO, 2013.¹

O KDIGO¹ define progressão com base em um declínio de estágio acompanhado por uma queda de 25% ou mais na TFG basal. Já a progressão rápida é definida como uma queda sustentada na TFG > 5 ml/min/1,73 m² por 1 ano. Nesse cenário, o manejo da doença deve ser revisto, e o encaminhamento para um especialista considerado.

Prevenção da progressão

O manejo do paciente com DRC tem como objetivo controlar os fatores de risco e progressão, bem como minimizar os efeitos das complicações da doença. Nesse sentido, devem-se buscar objetivos terapêuticos desde o início do cuidado: controle pressórico e glicêmico; redução da proteinúria; controle da dislipidemia, do ácido úrico e da acidose; perda de peso; cessação do tabagismo; e prática de exercícios físicos.

Controle pressórico e redução da proteinúria

A HAS é muito comum em pacientes com DRC, cujo controle está associado à redução da perda da função renal e da proteinúria, além da redução do risco cardiovascular.

A escolha de anti-hipertensivos deve ser individualizada, embora se recomende, pelas características nefroprotetoras, utilizar um inibidor de enzima conversora da angiotensina (IECA) ou um bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA). O uso de um anti-hipertensivo de uma dessas classes deve ser universal entre portadores de DRC, independentemente de ser diabético e da sua etnia, exceto naqueles que evoluem com hiperpotassemia de difícil controle ou tenham outra contraindicação.

Controle da dislipidemia

As dislipidemias têm alta prevalência entre pacientes com DRC, e o fenótipo predominante nessa população é de uma dislipidemia mista caracterizada por altos níveis de triglicerídeos e baixos níveis de HDL-c. O emprego de estatinas nesses pacientes é alvo de inúmeros estudos, e até mesmo controverso no estágio 5 (Tabela 69.4). Até o momento, não há evidências com alvos específicos para redução do LDL-c.

Controle glicêmico

As metas para o controle glicêmico a se instituir em pacientes com DRC e diabetes melito são individualizadas de acordo com o perfil clínico e socioeconômico de cada doente, sendo mais agressivas em pacientes jovens com alta expectativa de vida e mais cautelosas em idosos com múltiplas comorbidades e mais suscetíveis a hipoglicemias. Apesar das limitações do método nessa população, o KDIGO recomenda como meta-alvo

hemoglobina glicada (HbA1c) de cerca de 7% para prevenir ou retardar a progressão das complicações microvasculares do diabetes.

Nesses pacientes, a terapêutica principal consiste na intervenção no estilo de vida, com constante revisão da medicamentosa, com ajustes ou suspensão das medicações de acordo com o estágio (Tabela 69.5)

Tabela 69.4 Uso de estatinas no paciente com doença renal crônica.

TFG	Recomendação
≥ 60 mL/min/1,73 m ² com fatores de risco ou acima de 50 anos	Iniciar estatina de média potência
< 60 mL/min/1,73 m ²	Iniciar estatina de alta potência
≤ 15 mL/min/1,73 m ² em diálise	Não descontinuar naqueles já em uso Não introduzir (controverso)

Tabela 69.5 Ajuste de antidiabéticos orais.

TFG (mL/min/1,73 m ²)	≥ 60	59 a 45	44 a 30	29 a 15	< 15
Metformina	Dose usual	1.700 mg/dia	850 mg/dia	Não recomendado	Não recomendado
Glibenclamida	Dose usual	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar
Glipizida	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual
Glimepirida	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Evitar
Gliclazida	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual
Repaglinida	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual
Nateglinida	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Evitar
Sitagliptina	Dose usual	50 mg/dia	50 mg/dia	25 mg/dia	25 mg/dia
Vildagliptina	Dose usual	50 mg/dia	50 mg/dia	50 mg/dia	50 mg/dia
Saxagliptina	Dose usual	2,5 mg/dia	2,5 mg/dia	2,5 mg/dia	2,5 mg/dia
Linagliptina	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual
Exenatida	Dose usual	5 µg 2 vezes/dia	5 µg 2 vezes/dia	Não recomendado	Não recomendado

Liraglutida	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual
Pioglitazona	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual	Dose usual
Acarbose	Dose usual	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar
Canagliflozina	Dose usual	100 mg/dia	Não recomendado	Não recomendado	Não recomendado
Dapagliflozina	Dose usual	Dose usual	Não recomendado	Não recomendado	Não recomendado
Empagliflozina	Dose usual	Dose usual	Não recomendado	Não recomendado	Não recomendado

Vacinação

Pacientes com DRC devem receber vacinação de acordo com o esquema básico do Programa Nacional de Imunizações, incluindo vacina anual para *influenza*, antipneumocócica e contra hepatite B. Em relação à hepatite B, os pacientes apresentam resposta menor à vacinação, com taxas menores de soroconversão e menor soroproteção após 1 ano, motivo pelo qual se deve administrar dose dobrada da vacina em três aplicações.

MANEJO DAS COMPLICAÇÕES

Anemia

Complicação comum do paciente com DRC, está associada a aumento do risco cardiovascular e redução da qualidade de vida, define-se por níveis Hb < 13 g/dL em homens e < 12 g/dL em mulheres e torna-se mais frequente e grave com a redução da TFG, principalmente a partir do estágio 4. A anemia é atribuída principalmente à redução da produção renal do hormônio estimulador da eritropoese, porém tem como fator contribuinte o quadro inflamatório sistêmico crônico.

Todos os pacientes com DRC devem ser rastreados para anemia na avaliação inicial e, quando diagnosticados, a investigação é geralmente a mesma que na população geral para excluir causas secundárias.

O tratamento da anemia no paciente com DRC reduz a necessidade de hemotransfusões, diminuindo a exposição ao risco de sobrecarga de ferro e de sensibilização imunológica, além de reduzir complicações cardiovasculares, principalmente hipertrofia ventricular esquerda. O manejo baseia-se na reposição de ferro (Tabela 69.6) e no estímulo à eritropoese. A indicação e o manejo de medicamentos estimuladores da eritropoese ficam, em geral, sob responsabilidade do especialista, mas vale ressaltar que o seu uso só é iniciado quando os estoques de ferro estão restabelecidos.

Distúrbio mineral e ósseo

Compreende uma série de distúrbios da homeostase do metabolismo do cálcio e do fósforo, do paratormônio (PTH), do calcitriol (vitamina D ativa), além do Klotho e do FGF-23. O tratamento específico desses distúrbios foge ao escopo deste livro. Como orientação geral, o clínico deve monitorar os níveis séricos de vitamina D [25(OH)D] e objetivar níveis acima de 30 ng/mL em todos os estágios da doença renal (Tabela 69.7).

Hiperpotassemia

Geralmente, desenvolve-se em pacientes em estágios mais avançados e oligúricos. Ingestão de uma dieta com baixo teor de potássio, correção de acidose e atenção a medicamentos indutores de hiperpotassemia constituem medidas importantes para a prevenção. Atenção especial deve ser dada aos pacientes diabéticos, que podem apresentar hiperpotassemia em fases mais precoces da DRC por desenvolverem hipoaldosteronismo hiporeninêmico (acidose tubular do tipo 4).

Tabela 69.6 Reposição de ferro no paciente com doença renal crônica.

Alvos terapêuticos

- Manter níveis de hemoglobina entre 10 e 12 g/dl
- Ferritina sérica entre 200 e 500 ng/ml
- Saturação de transferrina entre 20 e 30%

Fármacos

- Sulfato ferroso:
 - Comprimidos de 40 mg, solução oral de 25 mg/ml e xarope de 5 mg/ml
 - Dose de 40 mg VO, 3 vezes/dia, nos intervalos das refeições
- Sacarato de hidróxido férrico:
 - Uso intravenoso, 100 mg/5 ml, diluído, no mínimo, em 100 ml de solução fisiológica
 - Doses conforme os níveis de ferro e ferritina

Interrupção de tratamento

- Ferritina sérica > 500 a 800 ng/ml
- Saturação de transferrina > 40 a 50%

Tabela 69.7 Manejo da hipovitaminose D.

Classificação da gravidade

- Insuficiência: 25(OH)D < 10 ng/ml
- Deficiência: 25(OH)D entre 10 e 30 ng/ml
- Normal: 25(OH)D > 30 ng/ml

Fármacos

- Colecalciferol (D3)
- Ergocalciferol (D2)

Suplementação

- < 5 ng/ml:
 - 50.000 UI/semana por 12 semanas
 - Depois, 50.000 UI/mês
- Entre 5 e 15 ng/ml:
 - 50.000 UI/semana por 4 semanas
 - Depois, 50.000 UI/mês
- Entre 16 e 30 ng/ml:
 - 50.000 UI/mês

Tempo de suplementação

- 6 meses e repetir dosagem de 25(OH)D

Contraindicações

- Níveis séricos de cálcio acima do limite superior de normalidade (se estágio 4 ou inferior. No estágio 5, a reposição de 25(OH)D tem pouca influência nos níveis séricos de cálcio)
- Intolerância à medicação

Acidose metabólica

A suplementação de bicarbonato parece retardar a progressão da DRC pela associação da acidose metabólica ao aumento do catabolismo proteico e à doença óssea. O KDIGO¹ sugere que seja realizada a reposição oral de bicarbonato de sódio preconizando um nível sérico $> 22 \text{ mmol/l}$. Nesses pacientes recebendo bicarbonato, deve-se dar atenção a maior retenção hídrica, aumento dos níveis de sódio e elevação da pressão arterial.

ENCAMINHAMENTO AO ESPECIALISTA

O manejo de pacientes com DRC nos estágios precoces é, em geral, de responsabilidade do clínico. O reconhecimento e a seleção de pacientes que se beneficiarão do acompanhamento com o especialista devem ser precoces (Tabela 69.8).

Infelizmente, uma grande proporção de pacientes com DRC avançada é encaminhada tarde ao nefrologista (ou seja, menos de 3 meses antes do início da terapia dialítica), o que, muitas vezes, limita o tempo para selecionar o modo de diálise e a possibilidade de listagem para transplante renal preemptivo. Além disso, como a fistula arteriovenosa demora várias semanas para maturar, e um cateter de longa permanência nem sempre está prontamente disponível nos serviços de saúde, pacientes encaminhados tarde necessitam iniciar hemodiálise por meio de cateteres venosos de curta permanência, o que aumenta o risco de complicações, como infecção, trombose venosa, estenose de vasos centrais e, por fim, falha de acesso venoso. O encaminhamento tardio impossibilita, também, o tratamento adequado de complicações como hipertensão e anemia, contribuindo para risco cardiovascular.

Tabela 69.8 Recomendações para o encaminhamento de pacientes com doença renal crônica para o nefrologista.

Condições	Recomendações
Lesão renal aguda	Lesão renal aguda ou queda abrupta e sustentada da TFG
DRC avançada	$\text{TGF} < 45 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ (estágios 3b, 4 e 5)
Albuminúria	Albuminúria significante (categoria A3)
Rápida progressão	Queda sustentada na TFG $> 5 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ por 1 ano
Hematúria	Cilindrúria hemática e hematúria ($> 20/\text{pc}$) mantidas e inexplicadas, especialmente se dismorfismo eritrocitário presente
Hipertensão refratária	DRC e hipertensão resistente ou refratária
Hiperpotassemia	Alterações persistentes do potássio
Outras	Nefrolitíase recorrente ou extensa Doença renal hereditária

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3:1-150.
2. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016. *J Bras Nefrol.* 2017;39(3):261-266.
3. Rayner H, Thomas M, Milford D. Understanding Kidney Diseases. Suíça: Springer International Publishing; 2016.

BIBLIOGRAFIA

- Berns JS. Treatment of anemia in nondialysis chronic kidney disease. UpToDate; 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Anemia na Doença Renal Crônica-Reposição de Ferro. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Distúrbio Mineral Ósseo. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- Cheung AF, Kronenberg F. Lipid management in patients with nondialysis chronic kidney disease. UpToDate; 2018.
- Fatehi P. Diagnostic approach to the patient with newly identified chronic kidney disease. UpToDate; 2018.
- Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. 5. ed. Saint Louis: Elsevier; 2015.
- Inker LA, Perrone RD. Assessment of kidney function. UpToDate; 2018.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:263.
- Levey AS, Inker LA. Definition and staging of chronic kidney disease in adults. UpToDate; 2018.
- Marinho AWG, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Caderno de Saúde Coletiva.* 2017;25(3):379-88.
- McPhee SJ, Papadakis MA. Current medical diagnosis and treatment 2019. 58. ed. McGraw Hill; 2018.
- Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17088.
- Rosenberg M. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. UpToDate; 2018.

Marcos Almeida Meniconi + Miguel Angelo Goes

INTRODUÇÃO

Os termos “doenças renais intersticiais e tubulointersticiais” são aplicados de maneira intercambiável na literatura internacional, não devendo representar um motivo para desentendimentos ou confusões. Neste capítulo, será utilizado o termo “tubulointersticial” para reforçar a ocorrência de lesão tubular nas doenças intersticiais.

Para facilitar a compreensão das doenças tubulointersticiais, é de grande valia relembrar a anatomia e a fisiologia renal a fim de verificar a relação entre os achados laboratoriais e histopatológicos entre as distintas afecções que acometem o interstício renal. Anatomicamente, o interstício compreende o estreito espaço entre os túbulos, no qual há algumas células, tecido conjuntivo e uma rede de capilares.

Deve-se notar que as arteríolas eferentes dão origem aos capilares que irrigam diversos túbulos e o interstício entre eles, de maneira que a lesão de uma única arteriola eferente ocasionará dano tubulointersticial extenso, e não apenas aos túbulos relativos àquele néfron.

Consequentemente, lesões glomerulares comprometem o compartimento tubulointersticial. Verifica-se a importância desse compartimento renal quando o prognóstico das doenças renais estão mais relacionadas com o grau de acometimento tubulointersticial em relação aos glomérulos, mesmo em doenças primariamente de acometimento glomerular.

A nefrite intersticial, aguda ou crônica, representa uma inflamação desse compartimento descrito anteriormente. Caracteriza-se pela presença inespecífica de células mononucleares (monócitos e linfócitos T principalmente), dilatação ou atrofia dos túbulos, fibrose intersticial e grânulos intratubulares. Granulomas não caseosos podem estar presentes e auxiliam na condução do diagnóstico (p. ex., tuberculose, sarcoidose, poliangite com granulomatose). Cita-se o aspecto de tireoidização do rim, pela dilatação dos lumens tubulares e a existência de grânulos.

As tubulopatias também são tema deste capítulo, incluindo os diagnósticos diferenciais mais prevalentes entre esse grupo de doenças. Nesse grupo, têm-se tubulopatias primárias e secundárias ao processo de nefrite intersticial, de modo a apresentar perfis eletrolíticos e ácidos-bases característicos de cada síndrome.

Destaca-se a abordagem sindrômica das doenças tubulointersticiais na interpretação dos distúrbios apresentados a seguir, deixando muitas vezes a investigação etiológica e o tratamento da doença de base a cargo do nefrologista. Por serem síndromes de apresentação mais rara, a simples suspeita pode fazer a diferença para o paciente. Valoriza-se a correção dos distúrbios hidreletrolíticos e ácido-base, que pode ser iniciada pelo médico não especialista.

NEFRITES TUBULINTERSTICIAIS

As lesões tubulointersticiais podem resultar de diversas etiologias, destacando-se toxinas (drogas e cristais), refluxo, obstrução do trato geniturinário, infecções, doenças inflamatórias sistêmicas e metabólicas. O mecanismo fisiopatológico pode apresentar diversos gatilhos, mas, uma vez instalado, os achados histológicos muitas vezes assemelham-se. Há adesão de leucócitos em decorrência da produção de substâncias quimiotáticas, proliferação de fibroblastos e deposição de matriz extracelular, resultando futuramente em hipocelularidade e fibrose.

De acordo com o tempo de evolução da lesão intersticial e da magnitude da atividade inflamatória apresentada, pode-se apresentar nefrite tubulointersticial aguda ou crônica. Não há tempo definido para essa classificação, porém há diferenças na apresentação clínica. Na forma aguda, frequentemente ocorre piora da função renal, o que faz com que este seja um diagnóstico a ser sempre incluído na investigação de lesões renais agudas, geralmente relacionadas com um cenário de urgência ou até mesmo emergência. Dado o cenário ambulatorial de assistência que este manual pretende abordar, será dado destaque para as nefrites intersticiais crônicas.

Nefrite intersticial aguda

Apresentação clínica

A tríade rash cutâneo, febre e eosinofilia classicamente descrita surge em apenas 10% dos pacientes com nefrite intersticial aguda (NIA), e a prevalência desses achados isoladamente é de, respectivamente, 15%,

27% e 23%. Muitos pacientes são assintomáticos ou oligossintomáticos apresentando queixas vagas, como artralgia, náuseas, vômitos e mal-estar. Oligúria pode estar presente, lembrando que 13 a 27% dos pacientes com lesão renal aguda apresentam-se com algum acometimento intersticial.

Diagnóstico

A investigação passa por extensa pesquisa de medicações potencialmente causadoras de NIA, uma vez que 75% dos casos são desencadeados por fármacos. Doenças autoimunes (10 a 20%), principalmente lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren e sarcoidose, devem aumentar a suspeita do diagnóstico.

Há elevação dos níveis séricos de creatinina, constituindo frequentemente o motivo de investigação. A análise urinária normalmente apresenta leucocitúria com presença de grânulos. Proteinúria de magnitude variável, menor que 1 g/dia, é encontrada. Eosinofilúria ($> 1\%$ dos leucócitos urinários) e eosinofilia (> 500) são achados raros e parecem não ter boa acurácia. É rara a apresentação de síndromes tubulares bem definidas, como síndrome de Fanconi e acidoses tubulares.

Assim, o diagnóstico é realizado, em sua maioria, de maneira presuntiva com confirmação por biopsia, se indicada, nas seguintes situações: sem melhora após 3 a 5 dias do início do tratamento, refratariedade a corticoterapia, proteinúria elevada, dúvida diagnóstica e progressão rápida com ou sem necessidade de hemodiálise.

Tratamento

Muitas vezes, a simples suspensão do medicamento é efetiva no fim do processo inflamatório que promove NIA e recuperação da função renal. Não há consenso, mas a administração de corticosteroides – metilprednisolona 0,5 a 1 mg/kg/dia ou prednisona 40 a 60 mg/dia – parece ser benéfica. O tempo de tratamento é efetivo com administração por 7 a 14 dias. No entanto, alguns autores mantêm indeterminadamente a corticoterapia até a melhora da função renal. Micofenolato tem sido utilizado em pacientes corticorresistentes, corticodependentes ou com contraindicações ao uso de corticosteroides. Nas doenças sistêmicas, o corticosteroide ou outras medicações imunossupressoras representam sempre o principal tratamento proposto, de acordo com a gravidade e a atividade da doença de base.

Nefrite intersticial crônica

Apresentação clínica

O paciente pode apresentar sintomas secundários à diminuição da filtração glomerular e uremia, como edema, náuseas, vômitos e mal-estar. Em sua maioria, os pacientes apresentam-se assintomáticos com eventual descontrole pressórico. Rash cutâneo e febre classicamente citados na descrição de pacientes com NIA não são relatados com frequência. Pacientes idosos e em polifarmácia compõem a principal população em risco para o desenvolvimento da doença.

Tanto os sintomas quanto as alterações laboratoriais apresentam evolução insidiosa na nefrite intersticial crônica (NIC), sendo motivo de demora no diagnóstico e, por vezes, de uma evolução desfavorável. A disfunção tubular promovida pelo processo inflamatório pode desencadear acidose tubular renal (ATR; tipos 1, 2 ou 4), aminoacidúria, fosfatúria e, raramente, síndrome de Fanconi. Essas alterações laboratoriais muitas vezes passam despercebidas pelo fato de os exames não serem solicitados de rotina para o paciente não nefropata. A investigação normalmente é iniciada após descontrole pressórico e redução gradual do *clearance* estimado de creatinina. Nesse contexto, o diagnóstico de NIC deve sempre ser levantado.

Diagnóstico

Muitas vezes, o diagnóstico de NIC é decretado de maneira presuntiva, haja visto que o padrão-ouro para diagnóstico se dá por biopsia renal. A suspeita diagnóstica recai sobre a análise da urina 1, que pode apresentar leucocitúria com ou sem grânulos. Proteinúria normalmente menor que 1 g/dia é frequente e hematúria é rara; se houver dismorfismo eritrocitário, deve-se excluir acometimento glomerular antes do diagnóstico de nefrite intersticial. Eosinofilia ($> 500/\mu\text{l}$) e eosinofilúria ($> 1\%$ dos leucócitos urinários) vêm sendo contestadas como método diagnóstico de NIA, além de sua acurácia ser muito limitada para as crônicas.

A biopsia renal apresenta indicações mais precisas no contexto de uma NIA, sendo mais raramente realizada no contexto de um caso crônico.

Tratamento

Pelo fato de a principal causa de NIC ser medicamentosa, deve-se sempre pesquisar a administração recente de medicações reconhecidamente associadas à ocorrência da doença (Tabela 70.1). O princípio primordial consiste na suspensão das medicações suspeitas. Após a interrupção da medicação, a evolução costuma ser favorável mesmo sem a associação de corticoterapia. A resolução normalmente é lenta e progressiva. Objetiva-se a recuperação da função renal ou sua estabilização a depender do tempo de instalação e do grau de disfunção já instalado.

A administração de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina pretende controlar os níveis pressóricos e reduzir a progressão da doença renal, reduzindo a proteinúria e aumentando o fluxo renal. Não há consenso sobre a indicação desses fármacos, carecendo de evidência sólida, embora pareça racional sua prescrição e haja indícios de seus benefícios.

No contexto das doenças inflamatórias sistêmicas citadas anteriormente, a corticoterapia permanece como potencial terapêutica e apresenta evoluções variáveis. A dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou 40 a 60 mg/dia são citadas na tentativa de controle da lesão renal.

As nefrites desencadeadas por distúrbios metabólicos apresentam remissão após correção destes. Há de se destacar que, no caso da nefrite por ácido úrico, os inibidores das xantinas oxidases (p. ex., allopurinol, febuxostato) devem ser usados sob observação para o desenvolvimento de reações adversas: reações de hipersensibilidade e piora da função renal por deposição de xantinas. Assim, recomenda-se administração inicial de allopurinol em doses baixas de 50 a 100 mg/dia, aumentando-se para 200 a 300 mg segundo a tolerabilidade. Febuxostato também pode ser utilizado apesar de menos acessível para a população brasileira e não haver evidência para sua preferência entre as medicações.

Tabela 70.1 Medicações e doenças relacionadas com a nefrite intersticial crônica.

Fator desencadeante	Medicações
Uso de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Analgésicos ■ Inibidores de bombas de prótons ■ Anti-inflamatórios não hormonais ■ Sulfonamidas (p. ex., sulfametoxazol) ■ Ciprofloxacino
Doença inflamatória sistêmica	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lúpus eritematoso sistêmico ■ Síndrome de Sjögren ■ Sarcoidose ■ Doença relacionada com IgG4 ■ Pancreatite autoimune ■ Gota
Infecção	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pielonefrite
Metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hiperuricemia ■ Hipopotassemia ■ Hipercalcemia ■ IgG4 elevada

TUBULOPATIAS

Acidose tubular renal

A ATR pode decorrer de uma alteração primária do funcionamento dos rins na manutenção do equilíbrio ácido-base do sangue ou tubulopatias secundárias ao uso de medicamentos, processos inflamatórios e autoimunes, como descrito previamente no tópico de nefrite intersticial. Há diversos mecanismos para o desenvolvimento de ATR que envolvem diferentes partes funcionais dos néfrons, podendo, assim, ser divididas de acordo com o acometimento funcional em questão.

Destacam-se a ATR distal (tipo 1), a proximal (tipo 2) e a secundária a hipoaldosteronismo (tipo 4). Observando grosseiramente, é possível distinguir duas principais mudanças da homeostase renal que promovem acidose: perda de bicarbonato na urina e acúmulo de cloreto hidrogênio (HCl).

Acidose metabólica | Ânion gap normal

Os distúrbios ácido-base ocorrem frequentemente em concomitância com alterações do nível sérico de potássio. Didaticamente, as ATR serão divididas em hipopotassemicas e hiperpotassemicas, com destaque às primeiras. Deve-se sempre excluir a causa mais comum de acidose metabólica hiperclorêmica crônica: a diarreia. No contexto ambulatorial, a apresentação de acidose metabólica de ânion gap normal não inclui a vasta lista de diagnóstico diferencial das apresentações agudas, vivenciadas todos os dias nos serviços de atendimento de urgência e emergência. Desse modo, simplifica-se o diagnóstico diferencial entre as perdas de origem renal ou do trato gastrintestinal.

Fisiopatologia e etiologia

Acidose tubular renal tipo 1

Diversos mecanismos fisiopatológicos justificam a disfunção do túbulo distal, acarretando acidificação da urina prejudicada, como:

- Aumento da permeabilidade luminal a íons, relacionada com o uso de anfotericina B
- Falha na bomba de prótons (H^+), mais comum e decorrente de alterações genéticas
- Produção de anticorpos contra anidrase carbônica, associada a doenças autoimunes, com destaque para síndrome de Sjögren, LES e cirrose biliar primária.

Acidose tubular renal tipo 2

As alterações dos túbulos proximais também são, em sua maioria, derivadas de mutações ou disfuncionalidades em bombas da enzima anidrase carbônica tipos 2 ou 4 e nos transportadores de íons. Administração de topiramato e acetazolamida, gamopatias monoclonais e doenças genéticas (ver síndrome de Fanconi a seguir) podem desencadear a ATR tipo 2 (ATR2).

Apresentação clínica

Em geral, a clínica é frustra e com sintomas inespecíficos, sendo fraqueza o mais citado. Nas anomalias congênitas, encontram-se achados estigmátizantes, como doença mental e baixa estatura. Os exames laboratoriais durante investigação clínica podem sugerir o diagnóstico.

Em caso de ATR tipo 1 (ATR1), os pacientes apresentam desequilíbrio importante, podendo mostrar bicarbonato (BIC) sérico inferior a 10 mEq/l e hipopotassemia importante. Normalmente, esses valores apresentam-se acima de 10 e abaixo de 3 mEq/l. Nefrocalcinose pode ocorrer e ser relevante na diferenciação entre ATR1 e ATR2, ausente na última.

Já em ATR2, a magnitude da acidose é menor. Caracteriza-se por BIC sérico entre 14 e 20 mEq/l, uma vez que a função distal de acidificação da urina mantém-se preservada. Achados compatíveis com disfunção tubular proximal podem surgir, como hipouricemia, hipofosfatemia e glicosúria.

Diagnóstico

Devem-se sempre excluir perdas externas do trato gastrintestinal (suco pancreático ou biliar). Uma simples anamnese pode conseguir identificar as causas da acidose. Caso o cálculo do ânion gap urinário baixo seja indefinido, descarta-se origem renal e justifica-se investigação complementar do trato gastrintestinal (Figura 70.1).

Ânion gap urinário elevado corrobora perda de bicarbonato e acidificação da urina comprometida, fechando o diagnóstico de ATR. Sua classificação requer avaliação dos níveis séricos de potássio (K) e do pH urinário (ver Figura 70.1). Em caso de hiperpotassemia, diagnostica-se ATR tipo 4 (ATR4).

A diferenciação entre ATR1 e ATR2 se dá a partir da análise do pH urinário, haja visto a ATR1 apresentar comprometimento da acidificação da urina. Desse modo, o pH urinário encontra-se persistentemente maior que 5,5 na ATR1. Em caso de dúvida, deve-se repetir a análise da urina para constatar a manutenção do pH urinário permanentemente básico.

Em algumas situações, o pH urinário pode estar elevado, sendo necessário estimar o amônio urinário, a fim de excluir outras causas de alcalinização da urina, como infecções, cronicidade, hipopotassemia e hipovolemia grave. Essa abordagem normalmente é destinada ao especialista.

Tratamento

Acidose tubular renal tipo 1 ou distal

O tratamento tem por objetivos diminuir o risco de osteoporose – secundário ao tamponamento no tecido ósseo e a consequente perda de cálcio –, aumentar o crescimento em crianças e diminuir a formação de cálculos renais.

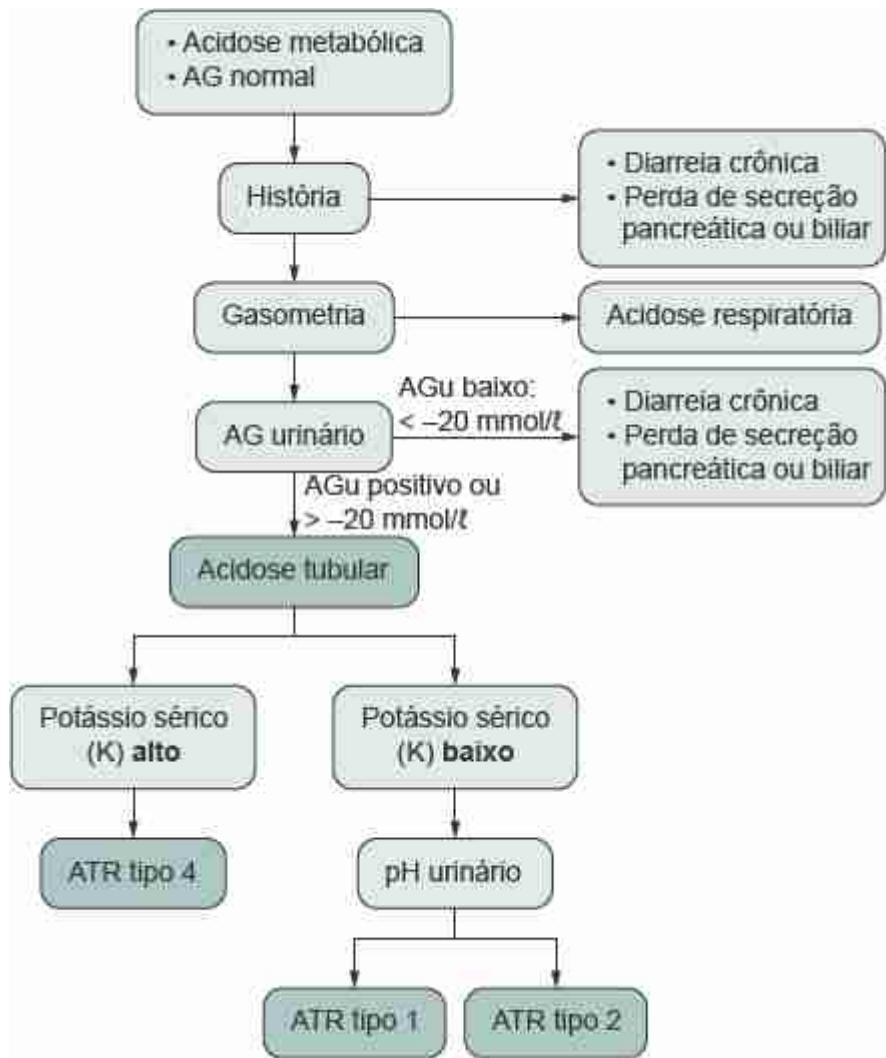


Figura 70.1 Avaliação dos níveis séricos de potássio e do pH urinário. AG: ânion gap; AGu: ânion gap urinário; ATR: acidose tubular renal.

O alvo do tratamento é manter BIC sérico de 20 a 22 mEq/l. Reposição de álcali com bicarbonato de sódio ou citrato de sódio são as principais medicações disponíveis no mercado: bicarbonato de sódio ou citrato de sódio 1 a 2 mEq/kg/dia.

Em pacientes com cálculos renais, deve-se priorizar reposição com sais de potássio (bicarbonato de potássio e citrato de potássio nas mesmas doses).

Acidose tubular renal tipo 2 ou proximal

Também objetiva a melhora e a profilaxia da doença mineral óssea e redução da magnitude da acidose com reposição de álcali. Lembrando, como discutido no diagnóstico, que a reposição de bicarbonato piora a hipopotassemia podendo apresentar desfechos catastróficos, se não reposto potássio concomitantemente. Portanto, o tratamento baseia-se na introdução das seguintes medicações:

- Vitamina D
- Reposição de fosfato
- Bicarbonato de potássio ou citrato de potássio: 10 a 15 mEq/kg/dia
- Tiazídico pode ser associado em pacientes com necessidade muito alta de álcali, com a intenção de aumentar a reabsorção proximal de sódio e o bicarbonato.

SÍNDROMES DE BARTTER E GITELMAN

Genericamente, as síndromes de Gitelman e Bartter compõem doenças de apresentação por vezes semelhantes, que derivam da disfunção de transportadores envolvidos na reabsorção de cloreto de sódio

(NaCl). Diversos genes têm sido identificados no desenvolvimento dessas síndromes, os quais ultrapassam o escopo deste capítulo.

Fisiopatologia

Didaticamente, pode-se inferir o padrão de alterações eletrolíticas apresentadas em ambas as síndromes, caracterizados por alcalose metabólica hipopotassêmica, a partir da resposta neuro-hormonal desencadeada pela perda de sais e aumento do volume urinário.

A diminuição da reabsorção de NaCl causa depleção de volume, acarretando ativação aumentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), alcalose metabólica, hipotassemia e, por vezes, hipomagnesemia. Na síndrome de Bartter, o acometimento da alça de Henle deteriora o gradiente osmótico medular dos rins, levando a maior depleção de volume e perda mais acentuada de sais.

Aminoglicosídeos (p. ex., gentamicina e amicacina) são importantes causadores de síndrome de Bartter tipo 5, agindo como cálcio mimético e estimulando a calciúria.

Epidemiologia e apresentação clínica

Tubulopatia de Henle ou síndrome de Bartter

Rara, apresenta prevalência estimada de 1:1.000.000 de pessoas. Por acometer o transporte de sais na alça de Henle, tem-se uma apresentação clássica com importante depleção de volume e consequências graves de apresentação neonatal – polidrâmnio, poliúria e hipercalciúria.

Acredita-se que a prevalência é subestimada, já que grande parte dos fetos não se tornou viável. Entre as diversas formas de síndrome de Bartter (tipos 1 a 5), as formas clássica (tipo 3) e a hipocalcemia autossômica dominante (tipo 5) são de maior interesse do clínico ou médico generalista, uma vez que apresentam-se tardivamente e são menos graves. Desse modo, entram no diagnóstico diferencial de adultos jovens, confundindo-se com portadores de síndrome de Gitelman. O diagnóstico diferencial é destacado mais adiante.

A sintomatologia no paciente adulto é branda, caracterizada por sintomas inespecíficos como astenia e fraqueza muscular.

Tubulopatia distal ou síndrome de Gitelman

De prevalência estimada de 1:40.000 pessoas, sua manifestação clínica ocorre na adolescência e no adulto jovem (2^a década de vida). Cãibras, fadiga, poliúria, noctúria, condrocalcinoze e retardo do crescimento são os sintomas mais descritos. Destaca-se a ausência de hipertensão a despeito da ativação constante do SRAA. A hipertensão é relatada como achado no paciente após anos de doença em virtude de alterações renais secundárias ao desenvolvimento doença, não sendo encontrada no diagnóstico.

Diagnóstico

Dada a baixa prevalência dessas síndromes na população em geral, o diagnóstico definitivo deve obrigatoriamente passar por minuciosa avaliação e exclusão de diagnósticos diferenciais de alcalose metabólica hipopotassêmica (Tabela 70.2).

Apesar da distinção entre as síndromes apresentadas no que tange à epidemiologia e à gravidade dos distúrbios hidreletrolíticos, muitas vezes há dúvida diagnóstica e testes complementares são necessários para elucidação diagnóstica. Ambas apresentam cloro urinário elevado, identificado pela fração de excreção cloro urinário (FeClu) ou cloro urinário de 24 h (Clu24 h) – principal teste diagnóstico para determinação de origem renal para alcalose metabólica. O principal exame para diferenciação entre estas consiste no valor do cálcio urinário, avaliado pela relação cálcio urinário/creatinina sérica (Cau/Cru) ou calciúria de 24 h (Cau24 h; Figura 70.2). Na síndrome de Bartter, assim como no uso abusivo de furosemida, ocorre hipercalciúria com possível presença de nefrocalcinoze, o que não ocorre na síndrome de Gitelman ou no uso abusivo de tiazídicos. Pelo contrário, nesta última tem-se cálcio urinário reduzido.

Tabela 70.2 Diagnóstico diferencial da alcalose metabólica hipopotassêmica.

Diagnóstico diferencial	Anamnese e exame físico	Exames complementares
Vômitos repetidos	<ul style="list-style-type: none">■ Escaras nas mãos■ Erosão dentária■ Distúrbios alimentares e/ou psiquiátricos	Clu < 25 mEq/l

Abuso de diuréticos	■ Distúrbios alimentares e/ou psiquiátricos ■ Busca de perda de peso	Dosagens seriadas de Clu (valores variados)
Fibrose cística	■ História neonatal ■ Íleo meconial	Clu baixo Teste do suor <i>positivo</i>
Hiperaldosteronismo	■ Pressão arterial elevada	Renina baixa*

Obs.: na criança deve-se suspeitar de diarréias hiperclorêmicas.

*Pouco valor clínico.

Clu: cloro urinário.

Tratamento

O diagnóstico requer conscientização do paciente e preparo do profissional assistente para um tratamento para a vida toda. O tratamento objetiva reduzir os efeitos da ativação constante do SRAA e da produção aumentada de prostaglandinas, de modo a corrigir o déficit volêmico e distúrbios eletrolíticos associados e evitar, em longo prazo, disfunção renal e hipertensão (complicação observada em longo prazo):

- Anti-inflamatórios não esteroides (AINE): indometacina e celecoxibe
- Diuréticos poupadores de potássio (K): espironolactona 300 mg/dia; eplerenona 150 mg/dia; amiloride 40 mg/dia
- IECA: enalapril
- Suplementação de potássio (K) e magnésio (Mg)
- Transplante renal: opção para pacientes com disfunção renal avançada.

AINE são importantes na diminuição da produção elevada de prostaglandinas (PGE2) e resultam na diminuição da ativação do SRAA e adjuvante na correção da hipopotassemia e alcalose metabólica. Deve-se destacar que, na síndrome de Gitelman, classicamente não há produção aumentada de prostaglandinas PGE2 apresentando benefício variável nessa população. Desse modo, a administração ou não de AINE deve ser avaliada individualmente, de preferência por um especialista.

O uso de diuréticos poupadores de potássio representa a medida que busca diretamente interferir na propagação do mecanismo de perda de sais, visando a diminuir a perda de potássio na urina e aumentar seu nível sérico. Diversos diuréticos podem ser usados com destaque para espironolactona, eplerenona e amiloride.

O uso de IECA (p. ex., enalapril) visa a reduzir a ativação excessiva do SRAA nesses pacientes. Embora muito pertinente com relação à fisiopatologia dessa afecção e estudos tenham demonstrado ajuda no controle da hipopotassemia e hipomagnesemia, sua prescrição ainda carece de evidências mais robustas.

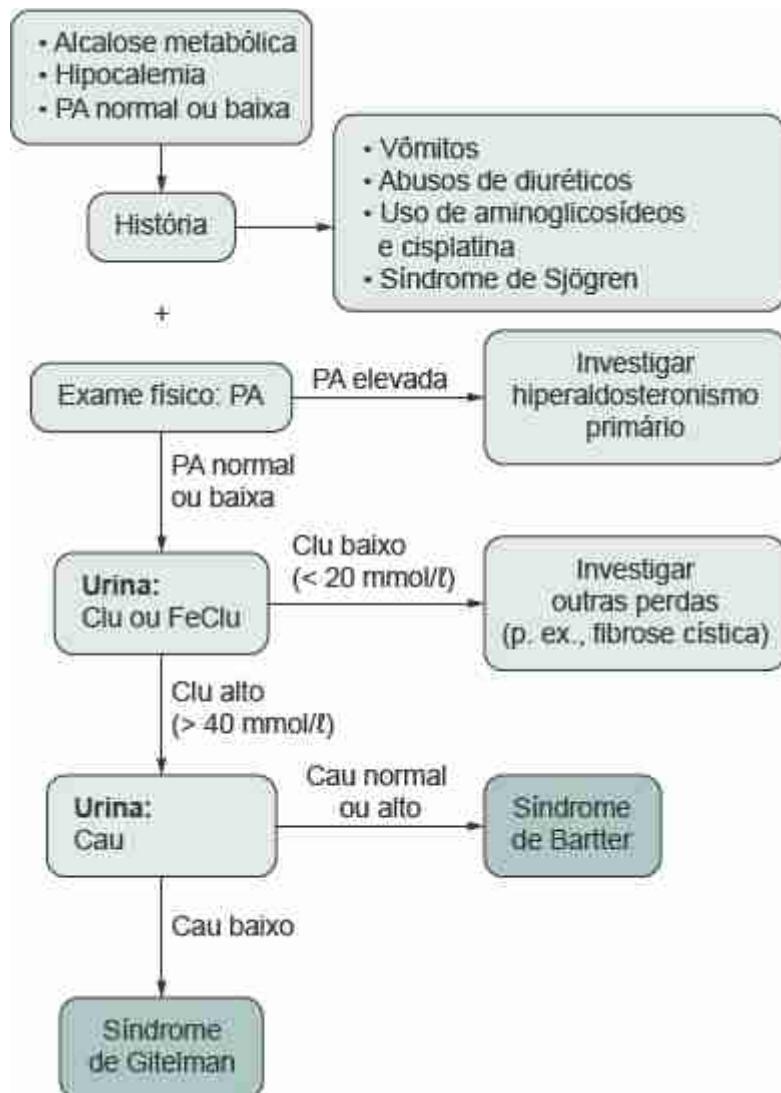


Figura 70.2 Diagnóstico diferencial da alcalose metabólica hipopotassêmica. PA: pressão arterial; Clu: cloro urinário; FeClu: fração de excreção de cloro; Cau: cálcio urinário.

Valores de referência de normalidade: Cau24 h: 275 mg para mulheres/300 mg para homens. Relação Cau/Cru: > 300 mg/g sugere síndrome de Bartter.

Obs.: não há consenso, mas um estudo sugeriu o valor de Cau/Cru < 44 mg/g como bom teste diagnóstico para síndrome de Gitelman.

A suplementação de sais contendo potássio e magnésio apresenta eficácia limitada, uma vez que perpetua os mecanismos de perda desses íons. Objetivamente, ao repor esses sais, diminui-se o estímulo à retenção, levando a maior perda urinária e alcançando um novo estado de equilíbrio (*steady-state*), muitas vezes com concentração sérica menor do que previamente apresentada pelo paciente. Consequentemente, cada vez doses maiores são necessárias para aumento das concentrações séricas, levando a maiores efeitos colaterais: diarreia na reposição de magnésio (Mg) e náuseas na reposição de potássio (K). No entanto, a administração desses sais ainda é recomendada em adjuvância ao uso de AINE (síndrome de Bartter e casos selecionados de síndrome de Gitelman) e diuréticos poupadões de potássio.

Transplante renal já foi realizado com sucesso em pacientes em número reduzidos de casos em que o paciente evoluiu para doença renal em estágio final. Em sua maioria, os casos de síndrome de Bartter têm apresentação neonatal e na infância.

SÍNDROME DE FANCONI

Disfunção generalizada do túbulo proximal promovendo disabsorção de glicose, ácido úrico, peptídeos pequenos, gammaglobulinas de cadeia leve, fosfato e sódio. Portanto, os pacientes apresentam-se com hipofosfatemia, hipouricemias, glicosúria, proteinúria (não albumina) e, mais comumente, acidose metabólica.

Etiologia

Embora pareça repetitivo, também se destaca a pluralidade de patologias capazes de desencadear a síndrome de Fanconi:

- Causas genéticas: cistinose, doença de Wilson, galactosemia, intolerância a frutose e doenças mitocondriais
- Causas adquiridas:
 - Secundária a medicamentos: cisplatina, ifosfamida, tenofovir, ácido valproico, azatioprina, inibidores de bombas de prótons, ranitidina
 - Disproteinemias sistêmicas: síndrome de Sjögren, mieloma múltiplo, amiloidose, doença relacionada com IgG4
 - Intoxicações: metais pesados – cádmio e chumbo
 - Genéticas: tirosinemia, galactosemia, doença de Wilson, intolerância à frutose, cistinose, doenças mitocondriais, de Dent e idiopáticas.

Apresentação

Normalmente, os pacientes apresentam sintomas frustros e inespecíficos conforme o tempo e a velocidade de instalação. Nos pacientes com síndrome de Fanconi hereditária, evidenciam-se raquitismo hipofosfatêmico, poliúria e polidipsia, enquanto nos pacientes com síndrome de Fanconi adquirida a sintomatologia costuma ser mais branda com osteomalacia e fraqueza muscular.

Diagnóstico

Parte normalmente da ocorrência de glicosúria no exame realizado como rotina (Figura 70.3). Sempre se deve excluir diabetes melito, a principal causa de glicosúria. A partir de então, a análise dos eletrólitos séricos constitui a principal pista para o diagnóstico: hipopotassemia e acidose metabólica de ânion gap normal (bicarbonato baixo e cloremia elevada). Pode-se avaliar a capacidade de reabsorção de fosfato para determinar o diagnóstico, que está comprometida.

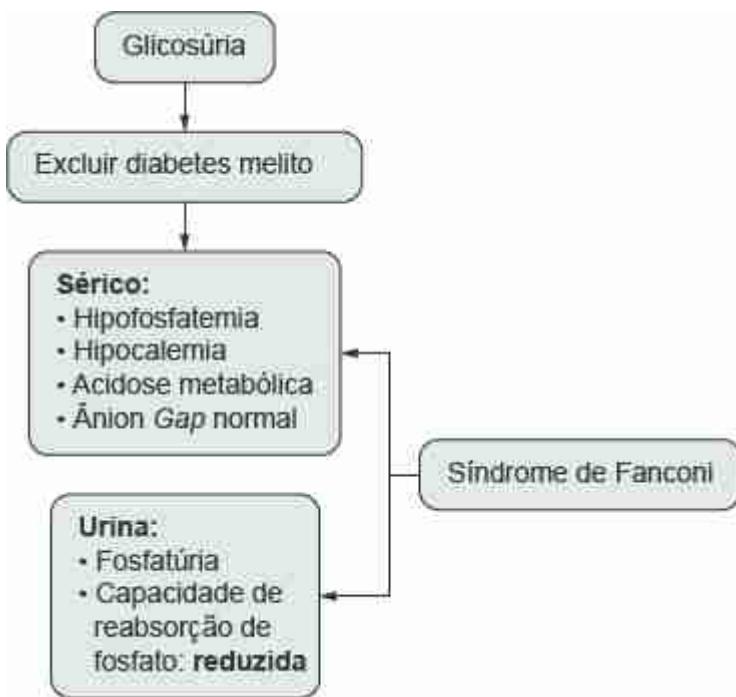


Figura 70.3 Diagnóstico da síndrome de Fanconi.

Tratamento

O tratamento sindrômico requer a contenção ou a profilaxia para doença mineral óssea e correção da acidose e hipopotassemia a fim de evitar a propagação dessas alterações e reduzir a sintomatologia. Novamente, de acordo com o fator desencadeante para a síndrome, o tratamento deve ser dirigido para a resolução da doença de base (Tabela 70.3), muitas com resolução total das alterações bioquímicas apresentadas sem necessidade de reposição de sais. Medicações suspeitas devem ser suspensas.

Reposição de vitamina D e fosfato faz-se mandatória. Fosfato 1 a 3 g/dia deve ser administrado até atingirem-se valores séricos normais. A reposição de cálcio só deve ser realizada em caso de descartada hipovitaminose D, normalmente após a manutenção de hipocalcemia depois, por sua vez, da reposição de vitamina D.

A hipopotassemia deve ser corrigida, com preferência para sais orgânicos (citrato, oxalato) em caso de acidose, na dose de 20 a 100 mEq/dia de potássio até que valores normais da dosagem sérica sejam atingidos.

A reposição de sódio, cloro e magnésio não é realizada de rotina, porém, por vezes, torna-se necessária.

A prescrição de hidroclorotiazida pode ajudar no manejo da sobrecarga de volume decorrente da reposição desses sais e proporcionar melhor controle da hipopotassemia em razão da hipertrofia do túbulo contorcido proximal. Não há dose bem estabelecida ou preconizada.

Tabela 70.3 Tratamento da síndrome de Fanconi.

Doença de base	Tratamento específico com boa eficácia
Galactosemia	Restrição dietética a lactose e galactose
Intolerância à frutose	Restrição dietética a frutose
Tirosinemia	Restrição dietética a produtos com fenilalanina e tirosina
Doença de Wilson	Quelantes de cobre: penicilamina 1 a 1,5 g/dia

BIBLIOGRAFIA

- Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, Calò LA, Cosyns E, Devuyst O et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2017;91:24-33.
- Cunha T da S, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2018;11:291-301.
- Fogazzi GB, Ferrari B, Garigali G, Simonini P, Consonni D. Urinary sediment findings in acute interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(2):327-33.
- Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology* E-Book. Elsevier Health Sciences; 2014.
- Karatzas A, Paridis D, Kozyrakis D, Tzortzis V, Samarinis M, Dailiana Z et al. Fanconi syndrome in the adulthood. The role of early diagnosis and treatment. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2017;17(4):303-6.
- Mumford E, Unwin RJ, Walsh RJ. Liquorice, liddle, bartter or gitelman – how to differentiate? *Nephrol Dial Transplant*. 2018;1-2:38-9.
- Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;64:558-66.
- Muriithi AK, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8:1857-62.
- Rennke HG, Denker BM. *Renal pathophysiology: the essentials*. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

Diego Ennes • Wallace Stewart C. Padilha

INTRODUÇÃO

Embora tenha sido reconhecida historicamente como uma condição clínica isolada, recentemente aprendeu-se que a nefrolitíase não se trata apenas de uma afecção urológica, mas de um distúrbio com complicações sistêmicas, incluindo fator de risco para doença renal crônica. Morbidade frequente, acomete cerca de 11% da população brasileira, com impacto significativo no Sistema Único de Saúde (SUS).

Neste capítulo, será discutida a abordagem ambulatorial do paciente com nefrolitíase, com enfoque na investigação e no tratamento etiológico dos mecanismos formadores de cálculo renal. O manejo da cólica renal no serviço de urgência e emergência, bem como o tratamento cirúrgico e intervencionista urológico, fogem do escopo deste livro.

ETIOLOGIA

Fatores de risco

Diversos fatores de risco estão descritos para a formação de cálculo urinário, como história pessoal e familiar de litíase, condições de hiperabsorção entérica de oxalato (p. ex., cirurgia bariátrica), síndrome metabólica, uso de medicações que precipitam cristais (indinavir, aciclovir, sulfadiazina), baixa ingestão hídrica e infecções do trato urinário (ITU) por gérmenes produtores de urease.

Patogênese

Os distúrbios metabólicos mais comuns entre os indivíduos formadores de cálculos urinários são hipercalcíuria, hipocitratúria, hiperuricosúria e hiperoxalúria. Cerca de 80% dos cálculos apresentam cálcio em sua formação, sobretudo oxalato de cálcio.

Sabe-se que a litíase acontece pelo desequilíbrio entre a solubilidade e a precipitação de sais na urina. Os processos envolvidos na cristalização consiste em nucleação, crescimento, agregação e adesão. A nucleação envolve a formação de núcleos soltos de cristais, unidos por células epiteliais renais e cilindros. Uma vez que o núcleo do cristal é estabelecido, acrescentam-se componentes adicionais e define-se o processo de crescimento. Partículas maiores combinam-se em um processo denominado agregação. Todo o processo sofre influência de fatores inibidores (p. ex., citratúria) e promotores [p. ex., alterações do pH, sendo alcalino na formação de fosfato de cálcio em pacientes com acidose tubular renal distal (ATRd) e ácido na formação de cálculos de ácido úrico].

DIAGNÓSTICO

Apresentação clínica

A cólica renal compreende a apresentação clássica, com localização que varia conforme a topografia do cálculo. A intensidade da dor também é variável, bem como a irradiação, atingindo quadrantes inferiores do abdome ou até mesmo a região genital. Náuseas e vômitos também surgem, além de urgência miccional quando o cálculo ocupa a porção distal do ureter. Hematuria, principalmente microscópica, é frequente, encontrada em até 95% dos pacientes no dia da apresentação dos sintomas, tendendo à redução nos dias subsequentes.

Diagnóstico por imagem

A tomografia computadorizada de abdome, sem contraste iodado, constitui o exame de imagem padrão-ouro para a detecção de litíase urinária, com o inconveniente da exposição radiológica, sobretudo em gestantes e crianças. A ultrassonografia é uma alternativa viável, com viés de difícil diagnóstico de cálculos menores de 5 mm ou de localização distal.

Avaliação laboratorial

Não existe consenso se há indicação de avaliação metabólica completa em paciente com primeiro episódio de cálculo renal. Nesses casos, é possível aplicar um escore de risco, com base em 11 variáveis (nomograma de ROKS; Figura 71.1), a fim de verificar a probabilidade de recorrência. Nos casos documentados de recidiva,

estão indicadas avaliações clínica e laboratorial completa, em busca de distúrbio metabólico que justifique a litogênese (Figura 71.2).

Todos os pacientes devem receber minuciosa história clínica, incluindo uso de medicações, antecedentes pessoais e familiares. O exame de urina tipo I, com exame de sedimento, pode trazer importantes pistas diagnósticas (Tabela 71.1). A análise cristalográfica do cálculo sempre deve ser realizada quando houver disponibilidade do material, tornando-se de grande valor para o direcionamento do distúrbio metabólico causador da doença litiasica – análises por espectroscopia infravermelha ou difração de raios X tendem a ser as técnicas mais eficientes na prática clínica.

A análise urinária de 24 h apresenta algumas particularidades que merecem ser pormenorizadas. Precipitadamente, destaca-se que, no mínimo, duas amostras devem ser coletadas, em períodos distintos, orientando o paciente a manter sua dieta e a ingestão de líquidos habituais. Além disso, não devem ser coletadas amostras em vigência de ITU, obstrução urinária ou intervenção urológica recente. Os valores normais dos eletrólitos urinários são descritos na Tabela 71.2.

Com frequência, há erro de coleta, sendo a perda de urina durante o dia a falha mais comum. Um modo de verificar isso refere-se à mensuração da creatinúria de 24 h, incluída no exame. Estima-se que homens excretam, em 24 h, 20 a 25 mg/kg de creatinina, ao passo que mulheres, 15 a 20 mg/kg. Dessa forma, é possível avaliar se houve ou não erro de coleta na amostra total.

DOENÇAS METABÓLICAS E CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS

Cálculos constituintes de cálcio

Hipercaleciúria

Como dito anteriormente, mais de 80% dos cálculos contêm cálcio, predominantemente na forma de oxalato de cálcio. A hipercaleciúria define-se pela excreção urinária de cálcio superior a 250 e 300 mg/24 h em mulheres e homens adultos, respectivamente, ou maior que 4 mg/kg/24 h em ambos os sexos e crianças. Quando diante de um paciente com hipercaleciúria, um distúrbio secundário deve ser excluído, a saber: hiperparatireoidismo primário, sarcoidose, neoplasia, síndrome de Cushing, acidose tubular renal (ATR) tipo I e excesso de vitamina D. Na maioria dos casos, contudo, não há uma causa definida, estabelecendo-se o diagnóstico de hipercaleciúria idiopática, que pode decorrer dos seguintes mecanismos: aumento na absorção intestinal de cálcio, redução na reabsorção tubular renal ou aumento na reabsorção óssea.

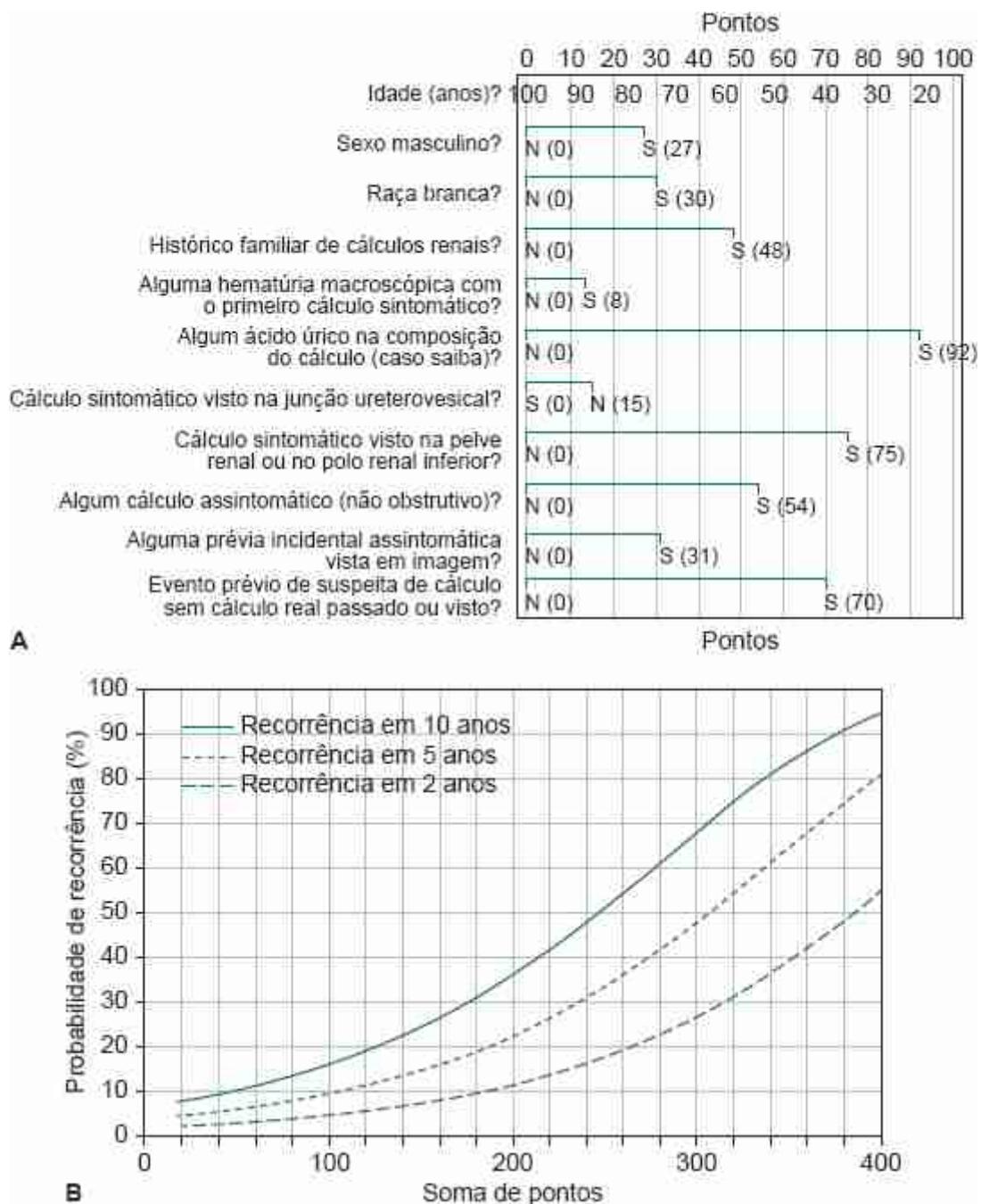


Figura 71.1 Nomograma de ROKS.

Hiperoxalúria

Há duas origens para o oxalato urinário: produção endógena e absorção exógena. Definidas como excreção de oxalato na urina maior que 40 mg/dia, as hiperoxalúrias primárias são distúrbios autossômicos recessivos que causam hiperprodução de oxalato via hepática pelos defeitos no metabolismo do glicoxalato, estando associada a cálculos urinários de repetição, nefrocalcinoze e doença renal crônica terminal (quando estabelecida, esta traz risco de oxalose sistêmica).

Hiperoxalúrias secundárias podem ocorrer por aumento da absorção quando da ingestão excessiva de alimentos ricos em oxalato, como chá-mate, beterraba, cacau e espinafre. A suplementação excessiva de vitamina C – metabolizada ao oxalato – também pode promover excreção urinária aumentada e risco de litíase, além do aumento de oxalato livre no intestino, secundário a distúrbios gastrintestinais, como nas doenças inflamatórias intestinais e em condições de disabsorção intestinal de gorduras ou sais biliares.

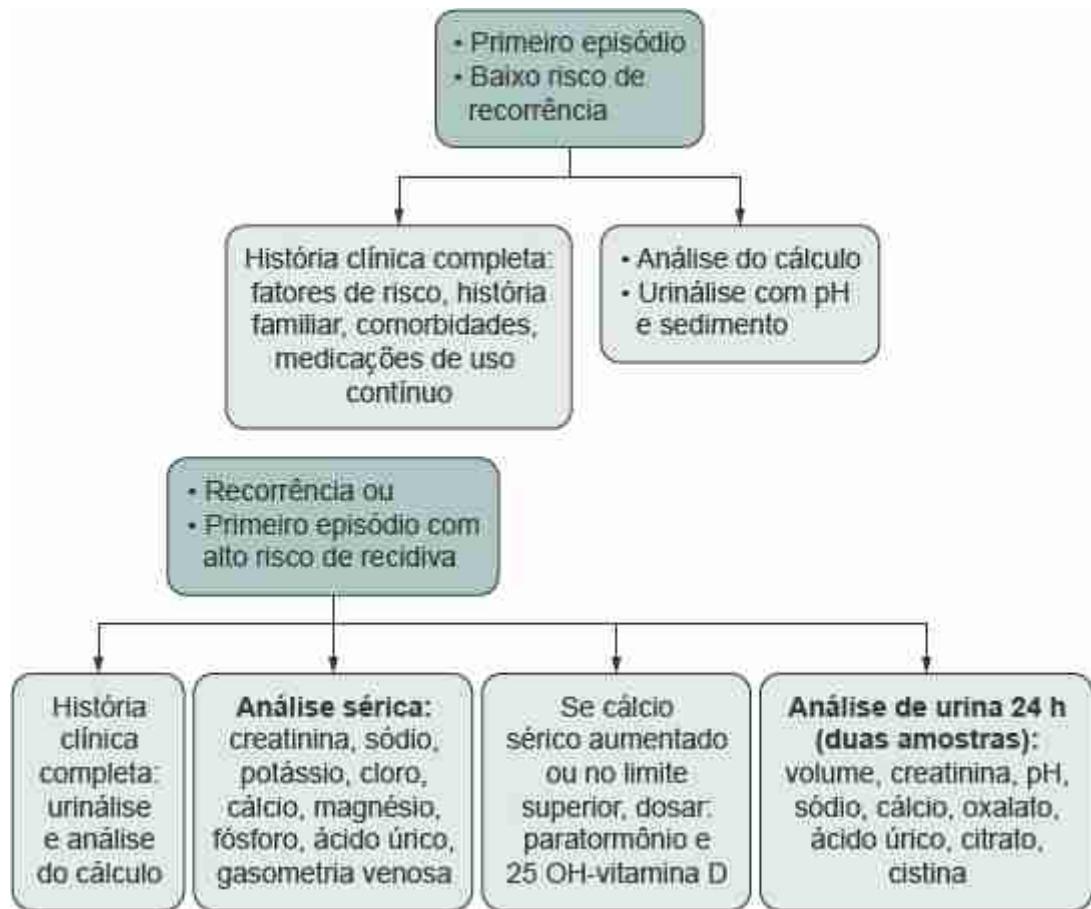


Figura 71.2 Investigação da doença litiásica urinária.

Tabela 71.1 Morfologia dos cristais em análise microscópica de sedimento urinário.

Tipo de cálculo	Morfologia do cristal em sedimento
Oxalato de cálcio mono-hidratado	
Oxalato de cálcio di-hidratado	
Fosfato de cálcio	
Estruvita	
Ácido úrico	

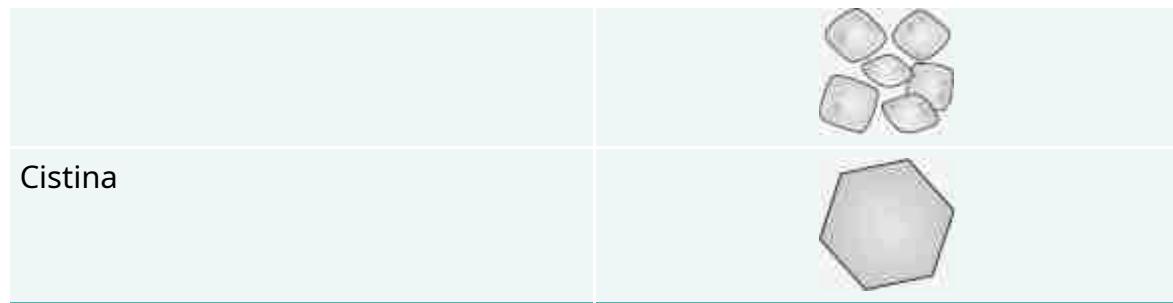


Tabela 71.2 Valores de referência em urina de 24 h.

Eletrólito	Valor de referência
Cálcio (mg)	Mulher < 250, homem < 300 ou ambos < 4 mg/kg
Oxalato (mg)	< 40
Ácido úrico (g)	Mulher < 0,75; homem < 0,8
Citrato (mg)	> 320
pH	5,8 a 6,2
Volume de urina (ℓ)	2,5 a 4
Sódio (mmol)	< 100

Hipocitratúria

Define-se como concentração de citrato em urina menor que 320 mg/dia. O citrato inibe a formação de cálculos reduzindo os processos de nucleação e aglomeração junto ao cálcio. Acidose e hipopotassemia aumentam a reabsorção de citrato levando a menor concentração de citrato urinário; portanto, estados de acidose crônica têm importante papel na hipocitratúria.

Acidose tubular renal distal

Classicamente, a ATRd completa apresenta-se como um quadro de acidose sistêmica associado a alto pH urinário (> 6), sendo importante na formação de cálculos de fosfato de cálcio. As formas completas (pH urinário alto em vigência de acidose sistêmica) e incompletas (pH urinário alto, sem acidose sistêmica) têm as mesmas características urinárias: elevado pH, hipocitratúria e hipercalcíuria. Por tal motivo, a avaliação acidobásica tem sua relevância na investigação da nefrolitíase.

Manejo de pacientes portadores de cálculos constituintes de cálcio

- Ingestão de líquidos: aumento de aporte de líquidos objetivando volume urinário diário de 2 a 2,5 ℥ por dia
- Dieta: evitar ingestão excessiva de oxalato; manter dieta normal ou rica em cálcio (1.200 mg/dia); reduzir consumo de sal e proteína animal
- Medicações: os diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida 50 mg/dia ou clortalidona 25 mg/dia) tendem a reduzir a calciúria, principalmente quando associados a dieta hipossódica. Podem ser usados em pacientes sabidamente hipercalcíricos ou em normocalciúricos com cálculos recorrentes
- Citrato de potássio: indicam-se 20 a 80 mEq/dia, em 3 a 4 tomadas, a pacientes com doença recorrente, citratúria normal ou no limite inferior, normocitratúria com pH urinário baixo e sem distúrbio metabólico evidente, mas com cálculos formados por cálcio recidivantes. Monitora-se o pH urinário, evitando-se elevá-lo acima de 6,5 a 7 (risco de formação de cálculos de fosfato de cálcio).

Cálculos de ácido úrico

Hiperuricosúria

Cálculos de ácido úrico representam 5 a 10% do total de cálculos na doença litíásica. pH urinário baixo ($< 5,5$) representa a principal causa de formação de cálculos de ácido úrico, sendo a hiperuricosúria (excreção maior

que 800 mg/dia em homens e maior que 750 mg/dia em mulheres) responsável por 20% litogênese de ácido úrico. É comum em pacientes com gota, síndrome metabólica e diabetes melito.

Manejo dos pacientes com cálculos constituintes de ácido úrico

Deve-se objetivar pH urinário entre 6 e 6,5, com uso de citrato de potássio via oral, com a mesma cautela de evitar alcalinização excessiva da urina. Nos pacientes com hiperuricosúria, recomenda-se a restrição de purinas na dieta. Alopurinol e febuxostate podem ser uma ferramenta terapêutica adjuvante.

Cálculos relacionados com a infecção

Apresentação clínica/laboratorial

Os cálculos relacionados com as ITU têm composição de estruvita (fosfato amônio magnesiano) e carbonato apatita, sendo causados por bactérias que produzem urease, que degradam a ureia produzindo amônia e dióxido de carbono, alcalinizando a urina, o que precipita a apatita e a hidroxiapatita. *Proteus*, *Morganella* e *Providencia* são os germes mais frequentemente associados. Podem também estar associados a bexiga neurogênica e obstrução urinária crônica. Rotineiramente, não se apresentam com a clássica cólica renal, embora possa haver lombalgia crônica, ITU recorrentes, dor abdominal inespecífica, hematúria franca, urina alcalina e leucocitúria. É preciso lembrar da considerável morbimortalidade em decorrência da associação com sepse urinária.

Manejo dos pacientes com cálculos relacionados com infecção

Intervenção urológica, como a nefrolitotomia percutânea, costuma ser indicada, uma vez que a antibioticoterapia, direcionada ao germe produtor de urease, não é o suficiente para a resolução do cálculo. O ácido aceto-hidroxâmico, inibidor da urease bacteriana, pode constituir uma alternativa, porém de posologia incômoda e efeitos colaterais diversos. A restrição de fósforo pode ser útil nos pacientes com fosfatúria maior que 35 mmol em 24 h.

Cálculos de cistina

Apresentação clínica/laboratorial

Trata-se de uma condição autossômica recessiva caracterizada por alteração no transporte de aminoácidos, como cistina, lisina, ornitina e arginina, em túbulos renais proximais e células epiteliais do trato gastrintestinal, com consequente aumento da excreção urinária desses quatro aminoácidos. Contribuem com 1 a 2% dos casos de urolitíase em adultos.

A urinálise evidencia cristais hexagonais, patognomônicos, em 25% dos pacientes. O exame diagnóstico qualitativo de escolha é o teste do nitroprussiato de sódio, positivo quando acima de 75 mg. Deve-se atentar para resultados falso-positivos, quando o paciente está em uso de medicações contendo sulfa ou ampicilina, bem como na presença associada de síndrome de Fanconi. Quando de screening positivo no teste de nitroprussiato, dosar a cistinúria em urina de 24 h.

Manejo dos pacientes com cálculos relacionados com a cistinúria

O tratamento está voltado para ingesta hídrica de cerca de 3 a 4 ℥ por dia, com objetivo de reduzir a cistinúria a menos de 250 mg em 24 h. Além disso, deve-se alcalinizar o pH urinário acima de 7. Penicilamina e tiopronina, bem como captoril, aumentam a solubilidade da cistina na urina e podem ser empregadas, quando a alcalinização e a ingesta hídrica não forem suficientes para reduzir a cistinúria para menos de 250 mg.

BIBLIOGRAFIA

- Feehally J, Johnson R, Floege J. Comprehensive clinical nephrology. 5. ed. Elsevier; 2018.
Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R, Rutks IR, Brasure M et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians clinical guideline. Annals of Internal Medicine. 2013;158(7):535-43.
Goldfarb DS. Empiric therapy for kidney stones. Urolithiasis. 2018;1-7.
Heilberg IP, Schor N. Cálculo renal investigação e terapêutica. São Paulo: Balieiro; 2016.
Pfau A, Knauf F. Update on nephrolithiasis: core curriculum 2016. American Journal of Kidney Diseases. 2016;68(6):973-85.
Rule AD, Lieske JC, Li X, Melton LJ 3rd, Krambeck AE, Bergstralh EJ. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. Journal of American Society of Nephrology. 2014;25(12):2878-86.

72

Medicações Nefrotóxicas e Ajuste Posológico

Lucas Ferreira Marcondes Lemos • Paulo Ricardo Gessolo Lins

MEDICAÇÕES NEFROTÓXICAS

No Brasil, há um número crescente de pacientes acometidos por doença renal crônica (DRC) – estima-se que 39.714 pacientes tenham iniciado diálise no ano de 2016, totalizando cerca de 123 mil pacientes atualmente sob regime dialítico.¹ A progressão para DRC pode se dar por meio de vários mecanismos, como hipertensão arterial, diabetes e mesmo pelo uso de fármacos. Por isso, com a ampla gama de medicamentos prescritos no nível ambulatorial, é de extrema importância reconhecer o modo pelo qual alguns medicamentos causam lesão renal e quais fatores contribuem para evitar o seu uso e minimizar a lesão.

Fatores associados

Para que a lesão renal se desenvolva, inicialmente o medicamento precisa ser realmente nefrotóxico, aspecto que mostra a necessidade de conhecer as medicações com esse potencial (Tabela 72.1). Somam-se a isso alguns fatores do próprio paciente, como desidratação, comorbidades, determinantes genéticos e imunes, idade e DRC preestabelecida.²

Exemplos de fármacos com potencial nefrotóxico incluem antimicrobianos, quimioterápicos, analgésicos, imunossupressores e contraste. Até mesmo suplementos nutricionais, medicações à base de ervas e “produtos naturais” podem causar dano renal, principalmente quando utilizados concomitante com medicações conhecidamente nefrotóxicas.

Um dos principais fatores relacionados com a medicação refere-se ao seu tempo de uso prolongado e a doses altas, além de características como insolubilidade causando nefropatia por cristais (metotrexato, indinavir e aciclovir), resposta inflamatória induzida por anti-inflamatórios não esteroides (AINE), inibidores de bomba de prótons (IBP) e betalactâmicos, e uso concomitante de nefrotóxicos (AINE e contraste iodado).² Por isso, a importância de sempre checar o potencial tóxico de cada medicação antes de prescrevê-la.

Alguns fatores do próprio paciente também interferem nesse processo. Idosos (acima dos 65 anos) e indivíduos do sexo feminino apresentam menor massa corporal, água livre e hipoalbuminemia, o que promove um aumento da concentração dos medicamentos no organismo, elevando o risco de dano renal. Assim, o uso de fármacos nessas populações deve ser ainda mais cauteloso.²

Pacientes com lesão renal aguda (LRA) ou DRC são ainda mais vulneráveis. A redução do ritmo de filtração glomerular (RFG) resulta em um aumento da dosagem sérica de medicações excretadas pelo rim, provocando um efeito em cascata, com uma maior exposição do próprio rim ao medicamento. Por isso, a importância do ajuste de cada medicação de acordo com o RFG de cada paciente, o que será explicado adiante neste capítulo. Exemplos de outras populações suscetíveis incluem cirróticos, diabéticos e portadores de insuficiência cardíaca.^{2,3}

Tabela 72.1 Medicações nefrotóxicas.

Antibióticos
■ Aminoglicosídeos
■ Antivirais
■ Anfotericina B
■ Colistina
■ Polimixina B
■ Sulfadiazina
■ Quinolonas
■ Vancomicina
Quimioterápicos
■ Platinas
■ Ifosfamida
■ Mitomicina

- Gemcitabina
- Metotrexato
- Agentes antiangiogênicos (anti-VEGF)

Analgésicos

- AINE
- Inibidores seletivos COX-2
- Combinação de analgésicos

Imunossupressores

- Inibidores da calcineurina
- Sirolimo
- Everolimo

Outros

- *Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA), inibidores da renina*
- *Inibidores da SGLT-2*
- Sacarose, manitol, dextrana
- *Pamidronato*
- *Zolendronato*
- Topiramato
- Orlistate
- *Estatinas*
- Mesalazina
- Ácido mefenâmico
- Cádmio
- *Contraste*
- *Gadolínio (altas doses)*
- *Solução de preparo colonoscopia (NaP)*
- Chumbo
- Mercúrio
- Urânio
- Cobre
- Bismuto
- Silício

Obs.: em destaque, as principais medicações utilizadas ambulatorialmente.

Adaptada de Perazella, 2018.²

Anti-inflamatórios não esteroides

Os AINE são medicamentos amplamente utilizados, tanto por prescrição médica quanto por seu fácil acesso nos balcões de farmácia de todo o Brasil, comumente prescritos por seu efeito analgésico. Além de sua potencial toxicidade cardíaca e

gastrintestinal, eles podem reduzir o fluxo sanguíneo renal, causar obstrução tubular pela deposição de cristais, dano celular direto aos rins e, inclusive, nefrite intersticial aguda (NIA). Seu potencial nefrotóxico se dá até mesmo na população geral sem comorbidades, mas seu uso deve ser principalmente evitado em idosos e pacientes com DRC prévia, nos quais a chance de causar lesão renal chega ao dobro da população em geral.⁴

Até o momento, não é demonstrado que o uso de AINE seletivos COX-2 acarretam menor dano renal com relação aos não seletivos.⁴ Assim, o potencial do cetoprofeno, do naproxeno e do ibuprofeno seria semelhante ao do celcoxibe, em termos de nefrotoxicidade. Portanto, para a prescrição de qualquer anti-inflamatório é necessária atenção à dose e ao tempo de uso, à idade do paciente e também a outras medicações em uso.

Antibióticos

Utilizados para tratar diversas infecções em nível ambulatorial, de pele, do trato respiratório ou gastrintestinal, o que torna importante reconhecer o potencial dano renal de algumas de suas classes.

Os betalactâmicos (penicilina, amoxicilina, cefalexina, ceftriaxona, amoxicilina/clavulanato etc.) podem cursar com NIA.³ Inclusive, sua nefrotoxicidade pode até mesmo ser potencializada pelo uso concomitante com outros nefrotóxicos – principalmente anti-inflamatórios.

Os aminoglicosídeos, medicamentos conhecidamente nefrotóxicos, cursam principalmente com lesão nas células do túbulos proximal, determinando um aumento de mais de 50% nos valores da creatinina plasmática em cerca de 10 a 20% dos pacientes que os usam. Geralmente, esse dano é reversível, com a recuperação da função renal após cerca de 21 dias do término da terapia antibiótica, principalmente se utilizado por curtos períodos. Recomenda-se utilização dos aminoglicosídeos em tomada única diária em comparação à posologia usual (3 vezes/dia) com o objetivo de reduzir o potencial nefrotóxico na maioria das infecções. Além disso, em serviços com disponibilidade, a utilização da concentração sérica para guiar ajustes posológicos pode amenizar doses excessivas e reduzir o potencial nefrotóxico da medicação.

Antimicrobianos com risco para nefrotoxicidade também incluem anfotericina B (toxicidade tubular), quinolonas (NIA e nefropatia por cristais), sulfametoazol-trimetropim (cristais), glicopeptídios – vancomicina e teicoplanina (mecanismos diversos) – e rifampicina (NIA).³

Uso de contraste

Ambulatorialmente, muitos exames contrastados são solicitados para investigação clínica, sobretudo no âmbito de doenças vasculares, cardiopulmonares e neoplásicas. Todavia, o contraste iodoado pode induzir um tipo de lesão renal chamada de nefropatia induzida por contraste (NIC), definida pelo aumento da creatinina sérica maior ou igual a 0,5 mg/dl ou um aumento de 25% no seu valor basal após 48 h da administração do contraste.⁵

Atualmente, com o uso rotineiro de contrastes não iônicos, iso e hipo-osmolares, a incidência e a existência de NIC vêm inclusive sendo postas em prova.⁶ Entretanto, ainda é preciso ter atenção antes de solicitar exames contrastados em pacientes com DRC (principalmente os pacientes portadores de nefropatia diabética), população mais suscetível à ocorrência de nefrotoxicidade. Nessa população e em pacientes com risco aumentado de NIC – idosos, portadores de cirrose hepática avançada ou insuficiência cardíaca grave –, recomendam-se internação hospitalar ou visitas frequentes (hospital-dia) com o objetivo de monitorar a função renal e a vigilância do aparecimento da NIC. Além disso, o uso da metformina deve ser descontinuado 48 h antes de exames contrastados e reiniciado 48 h depois, pelo risco de acidose láctica.^{5,7}

O emprego de protocolos de infusão de salina isotônica ou solução bicarbonatada associado à N-acetilcisteína não demonstrou superioridade ao placebo em trabalhos recentes.⁸⁻¹⁰ Aliás, o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, estatina, vasodilatadores ou métodos dialíticos não apresentaram impacto na redução da incidência da NIC. Atualmente, com base no exposto, recomenda-se que pacientes de alto risco para desenvolvimento dessa condição sejam hidratados o suficiente para manter um estado de euvoolemia clínica.⁵

O uso de gadolínio (contraste comumente utilizado em ressonância magnética) também pode representar risco aos pacientes portadores de DRC. Recomenda-se que pacientes com TFG < 30 mL/min/1,73 m² utilizem outros métodos de imagem ou meios de contrastes alternativos pelo risco de desenvolvimento da fibrose sistêmica nefrogênica – condição extremamente grave e irreversível. Em casos de extrema necessidade de uso do gadolínio ou situações nas quais o uso foi realizado sem ciência da disfunção renal, recomenda-se sua remoção via protocolos de terapias extracorpóreas (hemodiálise).¹¹

AJUSTE POSOLÓGICO DE MEDICAÇÕES

Pelo exposto no capítulo, é evidente que um dos principais fatores de risco para a nefrotoxicidade de medicações em indivíduo refere-se à ocorrência de DRC, definida por filtração glomerular (RFG) < 60 mL/min/1,73 m². Por isso, o médico e o paciente precisam saber em que estágio de DRC o último está e qual é o seu RFG estimado para o correto ajuste de medicações. As equações de predição de RFG mais utilizadas entre as várias fórmulas existentes são as fórmulas do estudo MDRD¹² e a CKD-EPI¹³, ambas amplamente disponíveis em calculadoras médicas. É importante salientar que essas fórmulas apenas possibilitam seu uso em pacientes com função renal estável – ou seja, aqueles sem variações importantes da creatinina sérica.

A partir do momento em que se obtém o RFG estimado para o paciente, deve-se, antes de prescrever cada medicação, checar se esta necessita de ajuste posológico pela função renal, evitando, assim, sua nefrotoxicidade. Um exemplo é a metformina: sua dose máxima deve ser reduzida para 1.000 mg/dia em pacientes com RFG entre 30 e 44 mL/min/1,73 m² e 500 mg/dia para RFG entre 15 e 29 mL/min/1,73 m².¹⁴

Para citar outro exemplo, o antibiótico ciprofloxacino deve ser ajustado de acordo com as informações que constam na Tabela 72.2.¹⁵ É preciso notar também a necessidade de um ajuste especial caso o paciente já realize hemodiálise.

Tabela 72.2 Ajuste por RFG do medicamento ciprofloxacino.

Medicamento	Ajuste
RFG	> 50 mL/min
	10 a 50 mL/min
	< 10 mL/min
	Hemodiálise

Ciprofloxacino	Sem ajuste: 500 a 750 mg VO a cada 12 h	250 a 500 mg VO a cada 12 h	500 mg VO 1 vez/dia	500 mg VO 1 vez/dia com dose adicional pós-diálise
----------------	---	-----------------------------	---------------------	--

Adaptada de Gilbert, 2017.¹⁵

Assim, um paciente com RFG de 8 mL/min, por exemplo, deve tomar apenas 500 mg de ciprofloxacino VO 1 vez/dia. Caso seja dialítico, torna-se necessária uma dose adicional, 500 mg, após cada sessão de hemodiálise.

As Tabelas 72.3 a 72.6 e a Figura 72.1 apresentam sugestões de doses e ajustes posológicos dos principais antihipertensivos, antidiabéticos, hipolipemiantes e anticoagulantes utilizados na prática ambulatorial.

Tabela 72.3 Ajuste posológico de anti-hipertensivos em porcentagem da dose de acordo com o ritmo de filtração glomerular.

Medicação	Dose usual	> 50 mL/min	10 a 50 mL/min	< 10 mL/min
IECA/BRA**				
Captopril	25 mg 8/8 h	100%	75%	50%
Enalapril	5 a 10 mg 12/12 h	100%	75 a 100%	50%
Ramipril	5 a 10 mg/dia	100%	50 a 75%	25 a 50%
Losartana	50 a 100 mg/dia	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste
Betabloqueadores				
Atenolol**	5 a 100 mg/dia	100%	50%	25%
Bisoprolol	10 mg/dia	100%	75%	50%
Carvedilol/metoprolol	Sem ajuste	-	-	-
Propranolol	Sem ajuste	-	-	-
Diuréticos				
Amiloride	5 mg/dia	100%	50%	Evitar uso
Furosemida	Sem ajuste	-	-	-
Espironolactona*	50 a 100 mg/dia	Administrar a cada 6 a 12 h	Administrar a cada 12 a 24 h	Evitar uso
Tiazídicos	25 a 50 mg/dia	100%	100%	Evitar uso
Bloqueadores do canal de cálcio	Sem ajuste	-	-	-
Clonidina				
Bloqueadores alfa-adrenérgicos				

*Atentar para hipertotassemia.

[#]Atentar para elevações de Cr > 30% quando início da terapia.

**Pacientes em hemodiálise devem usar a dose de 50 mg após diálise.

Adaptada de Munar et al., 2007.⁷

Tabela 72.4 Ajuste posológico de antidiabéticos em porcentagem da dose de acordo com o ritmo de filtração glomerular.

Medicação	Ajuste
-----------	--------

Insulina: glarginha, detemir, NPH, regular, aspart, lispro e glulisina	RFG > 50: sem ajuste RFG 10 a 50: 75% da dose basal RFG < 10: 50% da dose basal
Gliclazida	Sem ajuste
Glimepirida	RFG < 60: uso com cautela RFG < 30: evitar uso
Metformina	RFG 45 a 59: uso com cautela RFG 30 a 44: dose máxima 1.000 mg/dia RFG < 30: evitar uso
Acarbose	Cr > 2 mg/dL: evitar uso
Sitagliptina	Dose usual: 100 mg/dia RFG 30 a 49: 50 mg/dia RFG < 30: 25 mg/dia
Inibidores da SGLT-2: canaglifozina, dapaglifozina e empaglifozina	RFG < 30: usar com cautela Dialíticos: atualmente contraindicados
Agonistas GLP-1	
Exenatida	RFG 30 a 50: uso com cautela
Liraglutida/dulaglutida	RFG < 30: evitar uso. Sem ajuste

Adaptada de Hahr e Molitch, 2015.¹⁶

Tabela 72.5 Ajuste posológico de hipolipemiantes em porcentagem da dose de acordo com o ritmo de filtração glomerular.

Medicação	Dose usual	Ajuste		
Estatinas	10 a 80 mg/dia	Sem ajuste		
Atorvastatina	5 a 40 mg/dia	RFG < 30: iniciar 5 mg/dia		
Rosuvastatina	10 a 80 mg/dia	Dose máxima: 10 mg/dia RFG < 10: iniciar 5 mg/dia		
Sinvastatina	10 a 80 mg/dia	Dose máxima: 10 mg/dia RFG < 10: iniciar 5 mg/dia		
Fibratos	-	RFG 30 a 60	RFG < 30	Transplantados renais
Bezafibrato	400 a 600 mg/dia	200 mg	Evitar uso	Evitar uso
Ciprofibrato	1.000 a 2.000 mg/dia	Não estabelecido	Evitar uso	Evitar uso
Fenofibrato	150 a 200 mg/dia	40 a 60 mg	Evitar uso	Evitar uso
Genfibrozil	1.200 mg/dia	1.200 mg	Evitar uso	600 mg
Alirocumabe	75 a 150 mg/semana	RFG < 30: uso com cautela		

Evolocumabe	140 mg 2/2 semanas	RFG < 30: uso com cautela
Ezetimiba	10 mg/dia	Sem ajuste

Adaptada de Munar e Singh, 2007⁷; Feingold e Grunfeld, 2017.¹⁷

Tabela 72.6 Estratégia de ajuste posológico de anticoagulantes de uso comum.

Droga (% metabolismo renal)	ClCr (mL/min)				Diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal)
	> 50	30 a 49	15 a 29	< 15	
Classe preferencial	NOAC	NOAC	AVK ou NOAC	AVK ou NOAC (usar com cautela)	AVK ou NOAC (usar com cautela)
Varfarina (ND)	Manter TFT ≥ 70%	Manter TFT ≥ 70%	Manter TFT ≥ 70%	Manter TFT ≥ 70%	Manter TFT ≥ 70%
Dabigatran (80%)	150 mg 12/12 h ou 110 mg 12/12 h em > 80 anos ou alto risco de sangramento	150 mg 12/12 h ou 110 mg 12/12 h em > 80 anos ou alto risco de sangramento	EUA: 75 mg Brasil: não recomendado	Não recomendado	Não recomendado
Rivaroxabana (35%)	20 mg 1 vez/dia	15 mg 1 vez/dia	15 mg 1 vez/dia	Não recomendado	Não recomendado
Apixabana (27%)	5 mg 12/12 h ou 2,5 mg 12/12 h se ≥ 2 critérios a seguir: idade > 80 anos; peso < 60 kg; Cr > 1,5 mg/dL	5 mg 12/12 h ou 2,5 mg 12/12 h se ≥ 2 critérios a seguir: idade > 80 anos; peso < 60 kg; Cr > 1,5 mg/dL	5 mg 12/12 h ou 2,5 mg 12/12 h se ≥ 2 critérios a seguir: idade > 80 anos; peso < 60 kg; Cr > 1,5 mg/dL	EUA: 5 mg 12/12 h ou 2,5 mg 12/12 h se ≥ 2 critérios a seguir: idade > 80 anos; peso < 60 kg; Cr > 1,5 mg/dL	EUA: 5 mg 12/12 h ou 2,5 mg 12/12 h se ≥ 2 critérios a seguir: idade > 80 anos; peso < 60 kg; Cr > 1,5 mg/dL
Edoxabana (50%)	60 mg 1 vez/dia 30 mg 1 vez/dia se ≥ 2 critérios a seguir: peso < 60 kg; ClCr < 30 a 50 mL/min Uso verapamil	30 mg 1 vez/dia	30 mg 1 vez/dia	Não recomendado	Não recomendado

NOAC: novos anticoagulantes (não inibidores da vitamina K); AVK: antagonistas da vitamina K; TFT: tempo em faixa terapêutica.

Adaptada de Jain e Reilly, 2018.¹⁸

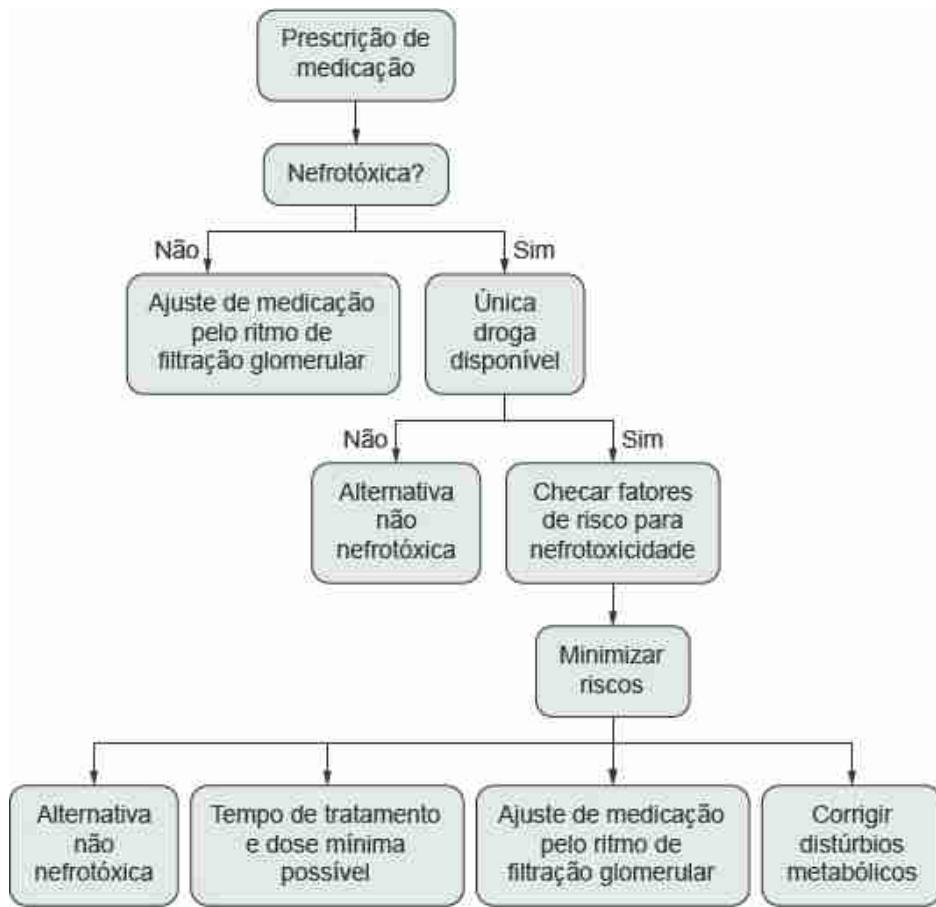


Figura 72.1 Fluxograma para avaliação e ajuste de medicações nefrotóxicas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo em nível ambulatorial, é grande o número de medicações com potencial nefrotóxico. Por isso, é de extrema importância sempre estar atento ao realizar a prescrição médica e checar a possibilidade do fármaco causador de dano renal, principalmente nas populações de maior risco – idosos e pacientes com DRC preestabelecida –, nas quais também se faz necessário realizar o ajuste da posologia da medicação, conforme o RFG de cada paciente, garantindo, assim, a realização do tratamento de maneira eficaz e com o mínimo de efeito colateral ao paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2017;39(3):261-6.
2. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(12):1897-908.
3. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician*. 2008;78(6):743-50.
4. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):256.
5. Ozkok S, Ozkok A. Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points. *World Journal of Nephrology*. 2017;6(3):86-99.
6. Aycock RD, Westrafer LM, Boxen JL, Majlesi N, Schoenfeld EM, Bannuru RR. Acute kidney injury after computed tomography: a meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine*. 2018;71(1):44-53.
7. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 2007;75(10):1487-96.
8. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, Fishman EK, Toerper MF, Rothman RE et al. Risk of acute kidney injury after intravenous contrast media administration. *Annals of Emergency Medicine*. 2017;69(5):577-86.
9. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017;389(10076):1312-22.
10. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin S-S et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *New England Journal of Medicine*. 2017;378(7):603-14.
11. Silberzweig JI, Chung M. Removal of gadolinium by dialysis: review of different strategies and techniques. *Journal of magnetic resonance imaging – JMRI*. 2009;30(6):1347-9.
12. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *American Journal of Kidney Diseases: the Official Journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(5):820-34.

- Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *American Journal of Kidney Diseases: the Official Journal of the National Kidney Foundation.* 2010;55(4):622-7.
- Lalau J-D, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire A-S, Belpaire F, De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care.* 2018;41(3):547-53.
- Gilbert DN. Guia Sanford para terapia antimicrobiana 2017. 47. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p. 220.
- Hahr AJ, Molitch ME. Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. *Clinical Diabetes and Endocrinology;* 2015;1(1):2.
- Feingold K, Grunfeld C. Triglyceride lowering drugs. *Endotext* [Internet]: MDText. com, Inc.; 2017.
- Jain N, Reilly RF. Clinical pharmacology of oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2018.

Wallace Stewart C. Padilha • Diego Ennes

INTRODUÇÃO

As doenças glomerulares compreendem uma grande gama de diagnósticos diferenciais, porém, para facilitar o raciocínio clínico e a condução terapêutica, convém identificar e encaixar o quadro clínico em alguma das grandes síndromes glomerulares. Vale ressaltar que algumas doenças abrangem características de diferentes síndromes, como é o caso da nefropatia por imunoglobulina A (IgA) ou da nefrite lúpica, não sendo essa caracterização fácil ou absoluta.

A seguir, serão descritos os principais achados comuns às síndromes glomerulares e os principais exames que deverão ser solicitados na sua investigação.

QUADRO CLÍNICO

Hematúria

Define-se como a presença de hemácias em quantidade acima do valor de referência do laboratório em exame de urina (p. ex., > 3 hemácias por campo), podendo ser dividida como macroscópica (quando visível a olho nu) ou microscópica e como de origem glomerular ou não glomerular. De interesse deste capítulo, a hematúria glomerular se associa à existência de hemácias dismórficas (dismorfismo eritrocitário) ao exame microscópico de urina fresca, presença de cilindros hemáticos e acompanhado geralmente de proteinúria > 500 mg/dia.

Proteinúria

Pode ser mensurada por coleta de urina de 24 h ou, de maneira mais prática, por coleta em amostra de urina isolada e sua relação com a creatinina urinária (Tabela 73.1).

Lesão renal

Define-se, conforme os critérios do Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2012, como variação da creatinina sérica em 0,3 mg/dl em 48 h ou aumento de 50% do valor basal em até 7 dias. Para atribuir sua causa a uma doença glomerular, o primeiro passo consiste sempre em descartar as causas mais prevalentes, como pré-renal ou pós-renal, responsáveis por até 90% dos casos.

Tabela 73.1 Mensuração da proteinúria.

Classificação	Urina 24 h	P/C*
Proteinúria nefrótica	> 3,5 g	> 3,5
Proteinúria subnefrótica	300 mg a 3,5 g	0,3 a 3,5
Proteinúria fisiológica	< 300 mg	< 0,3

*P/C: relação proteinúria isolada/creatinúria isolada (em g/g).

Edema

Achado frequente na doença renal glomerular, seja pela hipoalbuminemia, seja pela retenção salina secundária à lesão renal, em geral envolve áreas dependentes de gravidade de maneira mais intensa, com acometimento periorbital matinal. Diagnóstico diferencial com hepatopatia e insuficiência cardíaca deve ser lembrado.

Hipertensão

Deverá levantar a suspeita clínica de alguma síndrome glomerular em casos de hipertensão nova, fora da faixa etária epidemiológica para tal, ou descontrole pressórico de hipertensão prévia sem causa aparente, principalmente se acompanhado de outros achados, como edema e hematúria.

EXAMES SUBSIDIÁRIOS

Além de auxiliarem no diagnóstico da síndrome, seu principal papel consiste em diferenciar entre etiologia primária e secundária, fator indispensável para o correto tratamento da doença (Tabela 73.2).

TRATAMENTO

Hipertensão

Os pacientes deverão aderir a uma dieta hipossódica. Naqueles com proteinúria, o alvo de pressão arterial (PA) fica abaixo de 130×80 mmHg. Os anti-hipertensivos de primeira escolha são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou, naqueles com intolerância, os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA). A associação de múltiplas classes poderá ser empregada em casos refratários.

Proteinúria

O objetivo do tratamento consiste em reduzi-la tanto para controlar o edema quanto para diminuir a progressão da perda de função renal. Os principais agentes empregados são os IECA/BRA (reduzem a vasoconstricção da arteriola glomerular eferente), cuja associação está proscrita em pacientes diabéticos, principalmente por aumentarem os efeitos colaterais de perda de função renal e hiperpotassemia. Ao introduzir a medicação, espera-se uma redução de até 30% da taxa de filtração glomerular estimada nos primeiros dias, não devendo suspendê-la nesse período.

Tabela 73.2 Exames subsidiários.

Para investigação da síndrome glomerular

- Proteinúria de 24 h ou relação P/C
- Urina 1 com pesquisa de dismorfismo eritrocitário
- Albumina e perfil lipídico
- Função renal e eletrólitos
- Ultrassonografia de rins e vias urinárias

Para investigação de causa subjacente

- Sorologias para hepatites virais, HIV e sífilis
- PCR/VHS
- FAN, fator reumatoide, ANCA, complemento (C3 e C4)
- Eletroforese de proteínas séricas
- Exame de fundo de olho

PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Dislipidemia

Principalmente no contexto de síndrome nefrótica, poderá ser tratada com estatinas sobretudo nos pacientes mais velhos, diabéticos e com risco cardiovascular aumentado.

Edema

A base do seu tratamento requer restrição hidrossalina e diureticoterapia. Como esses pacientes costumam apresentar algum grau de resistência diurética, os diuréticos de alça (furosemida) são preferíveis por sua potência. O objetivo consiste em perder de 1 a 2 kg/dia em pacientes adultos. Caso o objetivo não seja alcançado, deve-se aumentar a dose de furosemida, podendo-se associar diurético tiazídico para aumentar a

efetividade, uma vez que, além da alça de Henle, o túbulo contorcido distal será bloqueado. Casos graves ou refratários necessitarão de internação para terapia parenteral.

ESPECIFICIDADES

Glomerulonefrite rapidamente progressiva

Síndrome glomerular que evolui com rápida perda de função renal, podendo variar de alguns dias até 3 meses, sua patogênese está relacionada com a inflamação glomerular, que, à microscopia óptica, é vista como preenchimento do espaço urinário glomerular por material extracelular e por débris celulares, chamados crescentes (Figura 73.1).

Etiologia

Os crescentes podem se desenvolver em qualquer forma da doença glomerular grave, em resposta à agressão da parede capilar glomerular. Didaticamente, pode-se dividi-los em três grandes grupos, com base no mecanismo subjacente e nos achados de imunofluorescência na biopsia renal:

- Doença antimembrana basal glomerular: imunofluorescência com depósitos lineares
- Mediado por imunocomplexos: imunofluorescência com depósitos granulares, cujas principais causas incluem:
 - Glomerulonefrite pós-infecciosa
 - Nefrite lúpica
 - Crioglobulinemia
 - Nefropatia por IgA
- Pauci-imune: sem depósitos à imunofluorescência; inclui o grupo das vasculites, como poliangiite microscópica e granulomatose com poliangiite induzida por medicações.

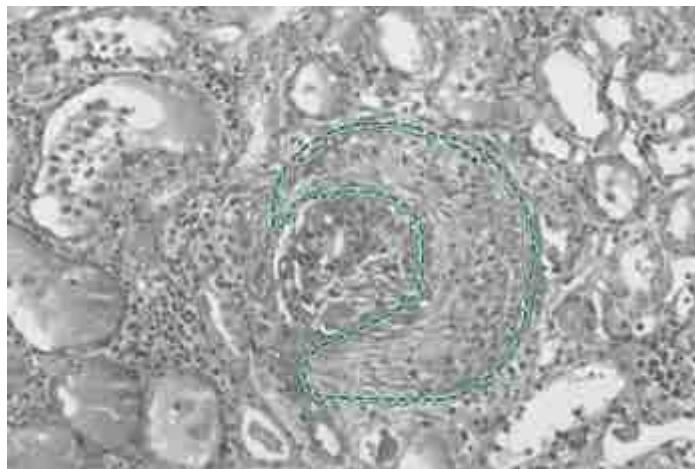


Figura 73.1 Microscopia óptica com coloração de PAS mostrando glomérulo ao centro, com alças capilares comprimidas pelo crescente (contorno verde pontilhado).

Achados clínicos

Os principais sinais clínicos da glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) consistem em:

- Idade média de 50 a 60 anos
- Sexo masculino (2:1 feminino)
- Sinais prodrômicos
- Sinais de insuficiência renal (60%)
- Oligúria (> 60%)
- Edema (60 a 70%)
- Hematuria macroscópica (20 a 30%)
- Proteinúria nefrótica (10 a 30%)
- Síndrome nefrítica aguda (10 a 20%)
- Hipertensão (10 a 20%).

Manejo

Em virtude da agressividade do quadro clínico, o tratamento deve ser prontamente instituído na sua suspeita, geralmente com imunossupressão agressiva a depender da causa, uma vez que os crescentes podem evoluir para fibrose, levando à perda irreversível de função renal. Praticamente todos os casos de GNRP deverão ser submetidos à biopsia renal. É imprescindível a avaliação rápida por um nefrologista para conduzir o caso.

Síndrome nefrítica

Ocorrência de inflamação glomerular que resulta em redução da função renal, proteinúria subnefrótica, edema e hipertensão.

Etiologia

Envolve uma ampla gama de possibilidades, conforme apresentado na Tabela 73.3. O exemplo clássico desse grupo é a glomerulonefrite pós-estreptocócica, uma doença mais comum em crianças, cuja anasarca, oligúria e hipertensão se desenvolvem após quadro de faringite ou piôdermite por estreptococos.

Achados clínicos

Além das manifestações já descritas, o achado principal refere-se a cilindros hemáticos e hematúria dismórfica (Figura 73.2), vistos no exame de urina 1.

Síndrome nefrótica

Síndrome clínica composta pela tríade de edema, proteinúria nefrótica, ou seja, $> 3,5 \text{ g/24 h}$ e hipoalbuminemia ($< 3,5 \text{ g/dl}$).

Tabela 73.3 Principais causas de síndrome nefrótica.

Doença	Associação	Teste diagnóstico
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	Faringite, impetigo	Títulos de ASLO aumentados
Endocardite	Sopro cardíaco	Hemoculturas, consumo de C3
Abscesso	-	Hemoculturas, complemento normal a aumentado
Shunt	Drenagem de hidrocefalia	Hemoculturas, consumo de C3
Nefropatia por IgA	Infecção de via respiratória superior ou gastrintestinal	Aumento de IgA sérica
Nefrite lúpica	Outros achados de lúpus	FAN, anti-DNA ds, consumo de C3 e C4

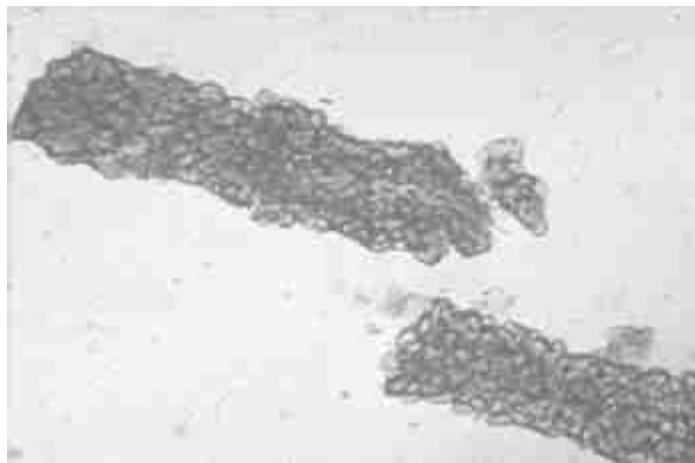


Figura 73.2 Cilindros hemáticos, formados pela junção entre hemácias de origem glomerular e proteína de Tamm-Horsfall.

Etiologia

Divide-se em primária e secundária, com base no padrão histopatológico:

- Síndrome nefrótica primária:
 - Lesões mínimas
 - Glomeruloesclerose segmentar e focal
 - Glomerulonefrite membranosa
 - Glomerulonefrite membranoproliferativa
- Síndrome nefrótica secundária:
 - Linfoma de Hodgkin, uso de anti-inflamatórios não esteroides, alergias
 - Diabetes melito, HIV, obesidade
 - Neoplasia, hepatites virais, lúpus eritematoso sistêmico
 - Infecções crônicas (hepatites virais, esquistossomose, endocardite etc.), colagenoses (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico), gamopatias monoclonais (mieloma múltiplo etc.).

Achados clínicos

Outros comensurantes da síndrome são comuns, porém não obrigatórios, como dislipidemia com ou sem lipíduria associada (em decorrência da produção aumentada de lipoproteínas pelo fígado), infecções por agentes encapsulados e hipogamaglobulinemia (por perda de imunoglobulina na urina; a manifestação clássica é a peritonite por pneumococo em pacientes ascíticos) e fenômenos tromboembólicos (pelo desbalanço entre aumento de fatores trombogênicos e perda de fatores anticoagulantes, principalmente a antitrombina III). Em relação ao último achado, a principal topografia é a de veias renais, e a principal etiologia a glomerulonefrite membranosa, estando o risco diretamente relacionado com os baixos níveis de albumina, principalmente quando abaixo de 2,8 g/l (níveis com indicações controversas de anticoagulação plena na literatura).

Manejo

A base do tratamento da síndrome nefrótica envolve a resolução da anasarca e o tratamento específico da causa de base, conduzido por um nefrologista.

PAPEL DA BIOPSIA RENAL

Quando bem indicada, a biopsia renal percutânea, por agulha, pode impactar em mudança de tratamento em até 60% dos casos, representando o padrão-ouro para o diagnóstico da maioria das doenças glomerulares. A principal preocupação ao indicar uma biopsia reside na segurança associada, porém, atualmente, com o auxílio de técnicas guiadas por ultrassonografia, o procedimento tem se tornado cada vez mais seguro, com taxas de complicações ameaçadoras à vida tão baixas quanto 0,1%. A biopsia renal deve ser ponderada e eventualmente não indicada quando, ao exame ultrassonográfico, se identificam rins de tamanhos reduzidos e cronicidade acentuada.

Como se trata de um procedimento invasivo, poderá ser recomendada caso preencha os seguintes critérios:

- É essencial para o diagnóstico e fornece dados para guiar tratamento
- A doença em suspeição tem alta morbidade e/ou mortalidade
- Existe um tratamento que altere a história natural da doença
- O tratamento difere conforme o correto diagnóstico dado pela biopsia
- Os eventos adversos possíveis da terapia forem aceitáveis para o paciente e seu estado de saúde atual.

As principais indicações e contraindicações à biopsia renal são ilustradas nas Tabelas 73.4 e 73.5.

A análise histopatológica deve obrigatoriamente contemplar a microscopia óptica e a imunofluorescência do fragmento – este deve conter pelo menos de 8 a 10 glomérulos. Em casos específicos, a microscopia eletrônica pode trazer informações complementares relevantes para o diagnóstico definitivo de uma glomerulopatia.

Tabela 73.4 Principais indicações para biopsia renal.

Condições	Indicações
Síndrome nefrótica	Rotineiramente indicada em adultos
Lesão renal aguda	Indicada quando descartadas obstrução, hipoperfusão renal e necrose tubular aguda
Doença sistêmica com disfunção renal	Indicada principalmente em vasculites, síndrome pulmão-rim e lúpus eritematoso sistêmico. Diabéticos com apresentação atípica*
Proteinúria subnefrótica	Pode ser indicada quando > 1 g/24 h
Hematúria microscópica	Quando de origem glomerular e sinais de gravidades: perda de função renal etc.
Doença renal crônica inexplicada	Para diagnóstico
Doença renal familiar	Pode-se indicar um membro da família para diagnóstico, minimizando a investigação adicional nos demais membros

* Proteinúria de início súbito, perda rápida de função renal, ausência de neuropatia ou retinopatia, associação com achados de doenças sistêmicas.

Adaptada de Johnson et al., 2018.

Tabela 73.5 Contraindicações à biopsia renal.

Relacionadas com o paciente	Relacionadas com o rim
Coagulopatia importante	Múltiplos cistos
Hipertensão não controlada	Rim único
Uremia	Pielonefrite aguda
Obesidade mórbida	Abscesso perirrenal
Paciente não cooperativo ou recusa	Neoplasia renal

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação ao diabetes, a indicação de biopsia se dará principalmente em casos com apresentação atípica, ou seja, cuja apresentação provavelmente resulta de outra doença glomerular subjacente, incluindo nefropatia sem alteração de fundo de olho concorrente, perda de função renal mais rápida que a esperada, proteinúria nefrótica com pouco tempo de diabetes, achados sistêmicos que sugeram outra doença subjacente etc.

A nefropatia por IgA é a glomerulopatia mais comum na população mundial, e, apesar de variadas apresentações (a principal delas a hematuria glomerular assintomática, sem alteração de função renal ou achados de mau prognóstico), pode se manter de forma indefinida.

Entre outras causas de alteração glomerular assintomática, o diagnóstico diferencial da hematuria microscópica envolve, além da nefropatia por IgA, a doença da membrana fina e a síndrome de Alport, as quais necessitam de biopsia com microscopia eletrônica para o diagnóstico. É preciso se lembrar da associação familiar e do déficit auditivo na síndrome de Alport.

BIBLIOGRAFIA

- Barros RT, Alves MAVFR, Dantas M, Kirsztajn GM, Sens YA dos S. Glomerulopatias: patogenia, clínica e tratamento. São Paulo: Sarvier; 2006.
- Johnson R, Feehally J, Floege J, Tonelli M. Comprehensive clinical nephrology. 6. ed. Elsevier; 2018.
- Kirsztajn GM. Glomerulopatias: manual prático: uso diário ambulatorial e hospitalar. São Paulo: Balieiro; 2018.

Parte 10

Neurologia

*Natália Vasconcellos de O. Souza • Maisa Asencio Milani •
Fabiano Moulin de Moraes • Gisele Sampaio Silva •
Beatriz Federmann*

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) se caracteriza pela instalação súbita de um déficit focal que pode ser explicado por uma causa vascular, com etiologia isquêmica em 85% dos casos e hemorrágica em aproximadamente 15%, além de a trombose venosa cerebral corresponder a cerca de 1% dos casos. Trata-se da segunda principal causa de morte no Brasil e a quinta nos EUA, com importante impacto social e laboral para os sobreviventes. A taxa de recorrência, apesar de ter apresentado uma queda nos últimos anos, persiste alta, em torno de 5% na população norte-americana e possivelmente ainda maior na brasileira.

Na avaliação ambulatorial do paciente após o AVC, além do manejo dos principais fatores de risco (tabagismo, dislipidemia, diabetes melito e, principalmente, hipertensão), é fundamental definir a etiologia, a partir da qual se pode inferir o risco de recorrência (maior nos de origem cardioembólica) e instituir medidas direcionadas à prevenção de novos eventos. Vale ressaltar que um AVC prévio eleva em 11 vezes a chance de um novo evento cerebrovascular.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

Decorre da obstrução de um vaso, com subsequentes infarto e morte do tecido encefálico. O diagnóstico na fase aguda é essencialmente clínico e utiliza inicialmente a escala do National Institutes of Health Stroke Scale, ou *NIH Stroke Scale* (NIHSS), padronizada mundialmente de 0 a 42 pontos, cuja pontuação mais alta reflete uma apresentação clínica mais grave. A aplicação da escala auxilia na evolução e no acompanhamento do doente, assim como na aplicação da classificação de Bamford (Tabela 74.1) ou Oxfordshire, que ajudam a estabelecer a topografia da lesão isquêmica.

O exame neurológico é imprescindível na fase aguda, no acompanhamento e no direcionamento da etiologia do evento. Contudo, inicialmente, apenas um exame de imagem, como a tomografia de crânio, preferencialmente em até 25 min da chegada do paciente ao serviço de emergência, consegue indicar com precisão a ausência de um AVC hemorrágico (AVCh). Dessa forma, dentro da janela terapêutica, possibilita o tratamento com fármacos que objetivam a recanalização do vaso ocluído com medicação trombolítica.

Hoje, a alteplase intravenosa é o único medicamento aprovado para tal, na dose de 0,9 mg/kg (10% administrada em *bolus* dentro de 1 min e o restante em 60 min), desde que respeitadas as devidas contraindicações. A infusão deve ocorrer preferencialmente em até 3 h do evento inicial, no máximo em 4 h e 30 min, conforme estabelecido pelo estudo europeu *The 2008 European Cooperative Acute Stroke Study III* (ECASS III).¹ Com base nesse estudo clínico, a janela de tempo entre 3 e 4 h e 30 min impõe algumas contraindicações relativas, como a coexistência de AVC prévio e diabetes, idade acima de 80 anos e uso prévio de anticoagulante.¹

Tabela 74.1 Classificação clínica de Bamford para AVC agudo.

Síndromes	Quadro clínico
Síndromes lacunares (Lacs) Exemplo: AVC lacunar no tálamo esquerdo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Síndrome motora pura; síndrome sensitiva pura, síndrome sensitivo-motora, disartria – “clumsy hand”; hemiparesia atáxica ■ Não há afasia, distúrbio visuoespacial, distúrbio



Síndromes da circulação anterior total (Tacs)

Exemplo: infarto da artéria cerebral média esquerda com craniectomia descompressiva realizada 24 h depois



Síndromes da circulação anterior parcial (Pacs)

Exemplo: infarto da artéria cerebral média direita



Síndromes da circulação posterior (PoCs)

Exemplo: infarto no lobo occipital esquerdo por oclusão da artéria cerebral posterior com transformação hemorrágica



do campo visual

- Os déficits são proporcionados

- Hemiplegia, hemianopsia com disfunção cortical superior (linguagem, função visuoespacial, nível de consciência)

- Déficit sensitivo-motor e hemianopsia. Déficit sensitivo-motor e disfunção cortical

- Disfunção cortical e hemianopsia

- Disfunção cortical e motora pura (monoparesia)

- Disfunção cortical isolada

- Paralisia de nervo craniano ipsilateral e déficit sensitivo-motor contralateral

- Déficit sensitivo-motor bilateral

- Alteração dos movimentos conjugados dos olhos

- Disfunção cerebelar sem déficit do trato longo ipsilateral

Hemianopsia isolada ou cegueira cortical

Atualmente, é consenso que a trombectomia mecânica deve ser oferecida a pacientes com oclusão de grandes artérias da circulação intracraniana (M1 ou carótida interna intracraniana) dentro das primeiras 8 h do início dos sintomas. Estudos recentes, como o DAWN e o DEFUSE III, consagraram a trombectomia mecânica também na janela ampla de 6 até 24 h e de 6 a 16 h, a depender da presença de tecido salvável (*mismatch* ou penumbra) na tomografia computadorizada (TC) ou na ressonância magnética (RM) de crânio com perfusão. Para o tratamento endovascular, porém, alguns critérios devem ser respeitados, como a independência funcional pré-AVC (escala de Rankin modificada; Tabela 74.2), oclusão de artéria carótida interna ou artéria cerebral média proximal, idade maior ou igual a 18 anos e NIHSS acima de 6.

No entanto, as terapias de recanalização não estão amplamente disponíveis no país, sendo limitadas por uma janela terapêutica desconhecida pela população geral, com chegadas tardias ao hospital, às vezes muito além de 24 h, somando-se à inexistência de reembolso da trombectomia mecânica pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Portanto, saber lidar com as complicações e as incapacidades e, principalmente, prevenir novos eventos torna-se essencial. Na avaliação funcional de um paciente após AVC, utiliza-se, em geral, a escala de Rankin modificada (ver Tabela 74.2).

Um conceito importante em pacientes com eventos isquêmicos cerebrais é o de ataque isquêmico transitório (AIT), evento clínico súbito, transitório, de origem vascular, sem lesão tecidual demonstrada nos exames de imagem, preferencialmente na RM de crânio. Hoje, sabe-se que aproximadamente 10% dos AIT recorrem nos próximos 90 dias, a maior parte nas primeiras 24 h, e que 20% dos pacientes com AVC apresentaram um AIT em horas ou dias antes do episódio. O AIT deve, portanto, ser visto como uma janela de oportunidade na prevenção de novos eventos.

Diante de um AIT, preconiza-se atualmente o uso de uma escala clínica chamada ABCD2, na qual um escore maior ou igual a 4 implica, não de modo isolado, uma alta taxa de recorrência, com a investigação subsequente devendo ser prioritariamente realizada em ambiente hospitalar (Tabela 74.3).

Etiologia

A etiologia do AVC pode ser resumida por meio da classificação TOAST, de 1993, que leva em consideração aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem do evento.² Outras classificações existem como a CCS TOAST e ASCOD, podendo também ser utilizadas na prática clínica e em pesquisas.

Tabela 74.2 Escala de Rankin.

Grau	Descrição
0: sem sintomas	-
1: nenhuma deficiência significativa, a despeito dos sintomas	Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais
2: leve deficiência	Incapaz de conduzir todas as atividades de antes, mas consegue cuidar dos próprios interesses sem assistência
3: deficiência moderada	Requer alguma ajuda, mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador)
4: deficiência moderadamente grave	Incapaz de caminhar sem assistência e de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência
5: deficiência grave	Confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem

Tabela 74.3 Escala ABCD2.

A - *age* (idade) ≥ 60 anos: 1 ponto

B - *blood pressure* (pressão arterial) na vigência do evento $\geq 140 \times 90$: 1 ponto

C - *clinical symptoms* (sintomas clínicos):

■ Fraqueza unilateral: 2 pontos

■ Distúrbio da fala sem fraqueza: 1 ponto

D - *duration of symptoms* (duração dos sintomas):

■ 10 a 59 min: 1 ponto

■ ≥ 60 min: 2 pontos

D - diabetes melito: 1 ponto

Aterosclerose de grandes artérias

Aproximadamente 25% dos casos são definidos quando existe, no Doppler de carótidas ou no exame contrastado dos vasos [angiotomografia (ângio-TC) ou angiorressoância (ângio-RM)], estenose acima de 50% em grandes vasos, intra ou extracranianos, se excluída uma fonte cardíaca emboligênica. Uma história de claudicação intermitente, AIT, pulsos carotídeos reduzidos ou sopro carotídeo corroboram o diagnóstico.

A isquemia pode ocorrer tanto por ruptura e embolização da placa quanto por hemorragia e estenose progressiva, com isquemia distal pelo estreitamento do vaso. Os locais mais comuns de atherosclerose são a bifurcação carotídea, a aorta e as artérias vertebrais.

Cardioembólico

Representa 20 a 30% dos casos, definido quando há evidência de êmbolos provenientes do coração, por fibrilação atrial (FA), trombo ventricular, defeitos cardíacos estruturais, ateroma do arco aórtico, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou valvopatia cardíaca.

No Brasil, não se pode esquecer a doença de Chagas como causa de AVCi cardioembólico. A evidência de múltiplos AVC ou AIT prévios em mais de um território vascular corrobora esse diagnóstico, que pode ocorrer tanto em circulação anterior quanto posterior, comumente como um infarto cortical em cunha na imagem (TC ou RM). Nesse subtipo, é mais comum a existência de transformação hemorrágica, com lesão de reperfusão após recanalização.

Oclusão de pequenas artérias e lacunas

Nesse subtipo de AVC, que representa aproximadamente 30% dos casos, o paciente apresenta uma síndrome lacunar clássica [hemiparesia pura, hemi-hipoestesia pura, hemiataxia-hemiparesia, síndrome sensorimotora pura ou disartria-mão desajeitada (*clumsy hand*)] e não deve ter evidência de disfunção cortical (linguagem, função visuoespacial e nível de consciência). Fatores de risco tradicionais, como hipertensão e diabetes melito, estão comumente presentes, com oclusão de pequenas artérias perfurantes que irrigam áreas profundas, como os núcleos da base, corona radiata, tálamo e tronco encefálico.

Infarto por outras etiologias

Correspondente a menos de 5% dos casos, apresenta várias outras etiologias menos habituais para o AVC isquêmico (AVCi), como as vasculopatias não ateroscleróticas (dissecção arterial, doença de moyamoya), condições inflamatórias como vasculites (lúpus eritematoso sistêmico, sífilis, meningite, varicela), síndrome de vasoconstricção cerebral reversível (especialmente no contexto de vasoconstritores, como a cocaína, a maconha e a nafazolina), distúrbios hematológicos (anemia falciforme) e condições genéticas (doença de Fabry, CADASIL, CARASIL).

Infartos de origem indeterminada (criptogênico)

Representam 20 a 40% dos casos, nos quais, apesar de uma extensa investigação, não se conseguiu determinar a etiologia do evento ou, ainda, aqueles com mais de uma etiologia para o AVC. O forame oval patente está presente em 25% da população e compreende uma etiologia possível para o AVC criptogênico.

Recentemente, a definição de AVC embólico de causa indeterminada (ESUS, do inglês *embolic stroke of undetermined cause*) diferenciou os AVC criptogênicos com alta probabilidade de serem embólicos dos demais.

Investigação e tratamento inicial

Nos pacientes com AVC ou AIT considerados de alto risco ($ABCD2 \geq 4$), é imprescindível a investigação com exames laboratoriais e de imagem, ainda no cenário hospitalar, com subsequente acompanhamento ambulatorial dos pacientes.

Investigação laboratorial

Nesse cenário, é consenso a análise da glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total e frações, marcadores cardíacos (não é incomum a concomitância do infarto com o AVC), hemograma completo, coagulograma, função renal (ureia e creatinina), proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, sorologia para sífilis e homocisteína. O paciente deve permanecer monitorado em ambiente de terapia intensiva ou unidade de AVC por um mínimo de 24 h, com seguimento estreito da pressão arterial (PA). Nas primeiras 24 h, tolera-se uma PA mais alta, desde que não ultrapasse o limite de 220×120 mmHg (para AVCi).

Investigação com exames de imagem

Aterosclerose de grandes vasos

O estudo dos vasos intra e extracranianos pode determinar se se trata de um AVC secundário à estenose de grandes artérias e, assim, orientar os próximos passos na prevenção. Para tal, podem-se utilizar o Doppler de carótidas, a ângio-RM e a ângio-TC de vasos intra e extracranianos.

O Doppler de carótidas é um bom exame para o sistema extracraniano, de baixo custo, podendo ser feito à beira do leito, embora seja dependente do examinador e possa não diferenciar uma estenose de uma oclusão completa das carótidas.

A ressonância possibilita a análise dos vasos intra e extracranianos em um único momento, porém constitui um exame mais longo, com maior custo financeiro e, quando não contrastada, pode superestimar o grau de estenose, o que torna o contraste como o gadolíneo importante na diferenciação entre uma estenose de alto grau e uma oclusão completa.

A ângio-TC apresenta benefícios semelhantes aos da ressonância com a vantagem adicional de ser um exame rápido e eficaz no contexto do pronto-socorro. Desvantagens da ângio-TC incluem a exposição do paciente à radiação e, também, ao contraste iodado (não recomendado diante de um *clearance* de creatinina abaixo de $45 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$) e o fato de que a ocorrência de calcificação pode superestimar o grau de estenose.

Próximos passos após o diagnóstico

Uma estenose carotídea acima de 70% no lado sintomático (AIT prévio, AVC, cegueira monocular transitória) se beneficia do tratamento cirúrgico com endarterectomia.

Como demonstrado nos estudos *European Carotid Surgery Trial* (ECST) e NASCET, a cada seis pacientes tratados, um AVC é evitado em 2 anos, e o benefício é maior quando da realização de endarterectomia nas primeiras 2 semanas após o evento.³

Para pacientes com estenose de 50 a 69%, devem-se considerar o risco do procedimento e o benefício da endarterectomia (15 pacientes precisam ser tratados para evitar um AVC). O tratamento endovascular com *stent* representa uma alternativa aos pacientes com estenose carotídea superior a 70% sintomática, contudo, naqueles acima de 70 anos, os desfechos tendem a ser superiores com a endarterectomia. O tratamento com *bypass* do sistema extracraniano e intracraniano já foi considerado uma alternativa; porém, hoje se sabe que impõe uma mortalidade significativamente maior quando comparado ao tratamento clínico otimizado e não é mais recomendado.

É preciso fazer uma consideração quanto aos grandes AVC, não incluídos nos principais estudos. A realização da endarterectomia nesses casos se acompanha de um maior risco de sangramento e síndrome de hiperperfusão cerebral (sangramento intracraniano secundário a um aumento súbito na pressão de perfusão na vasculatura distal à estenose). Esse risco pode ser minimizado com uma pressão sistólica abaixo de 160 mmHg antes e após o procedimento.

Todos os pacientes com aterosclerose de grandes vasos devem receber tratamento clínico otimizado, que inclui controle da hipertensão, diabetes, medidas para cessar o tabagismo e tratamento clínico com medicação antitrombótica [ácido acetilsalicílico (AAS) ou clopidogrel] e estatina.

Aterosclerose intracraniana e aterosclerose de artéria vertebral extracraniana

Ao contrário da estenose extracraniana, diante de uma estenose grave de vasos intracranianos maiores, o tratamento clínico otimizado é superior àquele com angioplastia e *stent*, conforme demonstrado nos estudos SAMMPRIS⁴ e WASID⁵. Com base nesses estudos, as diretrizes recentes orientam, no contexto de AVC ou AIT com 70 a 99% de estenose de um vaso intracraniano maior, a administração de clopidogrel 75 mg em associação ao AAS 81 a 325 mg por pelo menos 90 dias. Além disso, torna-se fundamental na prevenção administrar estatina de alta potência em dose alta (atorvastatina 80 mg e rosuvastatina 40 mg), bem como manter o controle da pressão arterial (PA sistólica < 140 mmHg) e cessar o tabagismo.

Aplica-se o mesmo raciocínio à estenose de artéria vertebral extracraniana, em que há superioridade do tratamento clínico. O tratamento endovascular da artéria vertebral extracraniana pode ser considerado em pacientes em tratamento clínico otimizado e AVC/AIT recorrente.

Acidente vascular cerebral cardioembólico

Na avaliação do paciente pós-AVC, é fundamental o ecocardiograma transtorácico (ECO-TT), uma forma não invasiva de avaliar a estrutura e a função do coração, fonte de êmbolos em aproximadamente 30% dos AVC. Quando realizado com a injeção de soro fisiológico agitado, possibilita detectar a comunicação entre as circulações direita-esquerda (p. ex., forame oval patente ou defeito do septo atrial).

O ecocardiograma transesofágico deve ser requisitado na existência de um ECO-TT normal e alta suspeita de fonte emboligênica proximal; apesar de invasivo, trata-se de um exame superior na avaliação do arco aórtico, do apêndice atrial esquerdo, da válvula aórtica e do septo atrial.

Na avaliação cardíaca, o Holter, ainda que com baixa sensibilidade, é fundamental na pesquisa de FA oculta, paroxística, que coloca o paciente sob um risco de 5% de AVC por ano em média. Em um paciente pós-AVC e com FA paroxística, a anticoagulação representa uma peça-chave na prevenção da recorrência, com a varfarina possibilitando redução anual do risco relativo de 62%, um benefício altamente superior aos 22% oferecidos pelo AAS. A combinação de varfarina e AAS, porém, não é recomendada nesses pacientes e aumenta consideravelmente o risco de hemorragia.

O escore CHADS-VASC pode ser utilizado como guia na decisão de anticoagular ou não o paciente (ver Capítulo 14). Uma pontuação maior ou igual a 2 favorece a decisão de anticoagular. Esse escore deve ser ponderado com o HAS-BLED ou outro que aponta o risco de sangramento, que, caso ≥ 3 , aumenta a possibilidade de sangramento secundário à anticoagulação, mas não contraindica a terapia.

Quando detectado um trombo intracardíaco pós-IAM, preconiza-se a terapia com varfarina por, pelo menos, 3 meses, com ECO-TT de seguimento, com um risco estimado de 10 a 20% de AVC nesse período. A anticoagulação também parece ter benefício no paciente com acinesia apical ou discinesia.

Como anticoagular o paciente

Desde 1950, utiliza-se a varfarina na anticoagulação dos pacientes pós-AVC, ainda que imponha a necessidade de controle rígido do INR (do inglês, *international normalized ratio*), que deve estar entre 2 e 3, além de interagir com vários medicamentos e alimentos, o que, em termos práticos, reduz sua eficácia. Para a FA não valvar, novos anticoagulantes orais estão disponíveis, com dose fixa e baixa interação com outros medicamentos, como os inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) e o inibidor direto da trombina (dabigratana). A Tabela 74.4 mostra as principais vantagens e desvantagens de cada medicação, assim como o principal estudo que consagrhou o seu uso.

Todas as medicações anticoagulantes diretas apresentam um custo significativamente mais alto e não são fornecidas pelo SUS. Além disso, pacientes que fizeram uso de algum desses fármacos nas últimas 48 h antes de um AVC não são candidatos ao tratamento trombolítico.

Outra questão refere-se ao risco de sangramento na população idosa, grupo com maior prevalência de AVC, FA e quedas. Os reversores (andexanet alfa e idarucizumab) não são amplamente disponíveis e impõem um altíssimo custo financeiro. Ao prescrever qualquer anticoagulante, é essencial orientar, em especial o idoso, sobre o risco de quedas e sangramento, assim como medidas para evitá-los (calçados seguros, evitar polifarmácia).

Quando iniciar a anticoagulação após acidente vascular cerebral

Não existe consenso quanto a quando iniciar a anticoagulação depois de AVC, tampouco se ela implica risco de transformação hemorrágica; porém, recomenda-se que, em AVC grandes ($> 1/3$ do território da artéria cerebral média ou $> 1/2$ território da artéria cerebral posterior) nos pacientes de alto risco para sangramento (diabéticos não controlados, etilistas), seja iniciada pelo menos 14 dias após o evento ou postergada até 1 mês. Em AVC menores, em paciente com menor risco de sangramento, esse tempo pode ser menor, de 5 dias a 1 semana.

Tabela 74.4 Novos anticoagulantes orais.

Anticoagulantes orais	Estudo	Posologia/reversor
Rivaroxabana	ROCKET-AF: não inferior à varfarina	Uma vez ao dia Reversor: andexanet alfa
Apixabana	ARISTOTLE: superior à varfarina na prevenção do	5 mg 2 vezes/dia

	AVC, com mortalidade menor e sangramento maior	2,5 mg 2 vezes ao dia se dois dos seguintes: Cr $\geq 1,5$; idade ≥ 80 anos; peso < 60 kg Reversor: andexanet alfa
Edoxabana	ENGAGE-AF	60 mg/dia Insuficiência renal: 30 mg/dia Reversor: andexanet alfa
Dabigatran	RE-LY: superior à varfarina, menor risco de hemorragia intracraniana, porém maior risco de sangramento gastrintestinal	150 mg 2 vezes/dia ou 110 mg 2 vezes/dia Reversor: idarucizumab

A varfarina, até o momento, é o único anticoagulante aprovado para pacientes com valva mecânica ou biológica, os quais estão sob alto risco para eventos tromboembólicos, com a valva mitral oferecendo maior risco que a valva áortica. Os pacientes com valva mitral têm um INR-alvo de 3, enquanto aqueles com valva áortica apresentam esse alvo em 2,5 (sem alto risco cardiovascular) ou 3 (com alto risco cardiovascular: FA, trombofilia, trombose prévia).

A endocardite infecciosa é uma situação de alto risco para o AVC (êmbolos sépticos). A terapia antitrombótica com anticoagulantes nesse contexto aumenta o risco de sangramento e não deve ser realizada. O tratamento consiste em antibioticoterapia guiada pelo resultado das hemoculturas. Ao contrário, pacientes com endocardite marântica (trombo estéril), que também apresentam um alto risco de embolia e isquemia cerebral, devem ser anticoagulados de rotina, preferencialmente com heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada.

Até o momento, a placa ateromatosa deve ser manejada com terapia antiplaquetária e, também, com estatina de alta potência. O benefício da anticoagulação ainda é incerto, não sendo ainda totalmente recomendada.

Ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral menor

Como anteriormente mencionado, o AIT deve ser visto como uma oportunidade de investigar e tratar o paciente.

O estudo CHANCE⁶ demonstrou um benefício da associação do clopidogrel 300 mg em dose de ataque, seguido de 75 mg/dia em combinação ao AAS 75 mg/dia durante 21 dias nos pacientes com AIT de alto risco (ABCD2 > 3) e AVC menor (NIHSS < 5). O estudo demonstrou uma redução na ocorrência de novos eventos em 3 meses (AVCi ou AVCh), sem aumento da taxa de sangramento. Entretanto, incluiu apenas a população chinesa, predominantemente homens, restando dúvida se os dados poderiam de fato ser estendidos à população ocidental.⁶

Em julho de 2018, foi publicado o POINT *Trial*, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego que compara o uso de clopidogrel 600 mg ataque, seguido do uso de clopidogrel 75 mg e AAS 50 a 325 mg/dia durante 3 meses. O estudo randomizou 4.881 pacientes em 269 centros e demonstrou um menor número de eventos isquêmicos em 90 dias no grupo que recebeu dupla terapia antiplaquetária, no entanto com um maior risco de hemorragia maior. Análise adicional sugere que a maioria dos eventos ocorreu durante os primeiros 7 dias, e 80 a 90% nos primeiros 30 dias, enquanto a taxa de sangramento foi mais ou menos estável durante os 90 dias de seguimento. Até o momento, parece razoável limitar a dupla antiagregação aos primeiros 30 dias após AVCi menor ou AIT de alto risco.

Acidente vascular cerebral em jovens (< 50 anos)

Nesse grupo de pacientes, destaca-se a dissecção arterial como causa importante de AVC, assim como as etiologias infecciosas (sífilis, HIV, vírus varicela-zóster na população pediátrica) e inflamatórias [vasculite primária e secundária do sistema nervoso central (SNC)].

Outras condições que não podem ser negligenciadas são a trombose venosa cerebral (importante em mulheres jovens usuárias de anticoncepcional, com trombofilias ou no puerpério) e a síndrome de vasoconstricção cerebral reversível (pesquisar uso de drogas simpaticomiméticas, como cocaína, maconha, inibidores do apetite e inibidores seletivos da recaptura de serotonina).

É importante coletar sorologias e, muitas vezes, líquido cefalorraquidiano (LCR) na investigação desse grupo de doentes (LCR inflamatório favorece o diagnóstico de vasculite do SNC), além de ângio-RM de vasos intra e extracranianos com saturação de gordura (auxilia na pesquisa de dissecção arterial e na de síndrome de vasoconstrição cerebral reversível).

Controle dos fatores de risco e profilaxia secundária

Em pacientes que tiveram AVC, é razoável manter uma pressão $< 140 \times 90$ mmHg (classe IIa, nível de evidência B), LDL < 100 mg/dl (classe I, nível de evidência C), além de cessar o tabagismo, praticar atividade física de modo regular (ao menos 40 min de atividade aeróbica moderada a intensa 3 a 4 vezes/semana) e perder peso. Uma dieta rica em frutas, azeite, castanhas e vegetais (dieta do mediterrâneo) é, em geral, recomendada e reduz o risco de AVC em aproximadamente 40%.

Hoje, sabe-se que uma redução no LDL pode diminuir consideravelmente o risco de AVC em pacientes com mecanismo aterotrombótico, sendo preferíveis as estatinas de alta potência (que causam uma redução superior a 50% no colesterol), como a atorvastatina 40 a 80 mg e a rosuvastatina 20 a 40 mg. É necessário monitoramento de enzimas musculares pelo risco de miopatia induzida pelas medicações e rabdomiólise. Uma creatinoquinase (CK) acima de 6 vezes o valor da normalidade obriga suspensão da medicação, com nova dosagem em 6 semanas; caso CK normal, reintroduzir outra estatina em baixa dose.

Hiperglicemia e diabetes devem ser agressivamente tratados, uma vez que se associam fortemente à recorrência. Para tanto, rastreio e tratamento adequado são fundamentais, com alvo de Hb1Ac $< 7\%$ estipulado pela Associação Americana de Diabetes (ADA) para a maioria dos pacientes. No entanto, não há metas glicêmicas ambulatoriais bem estabelecidas no contexto pós-AVC, devendo estas serem individualizadas de acordo com a idade, as comorbidades, a funcionalidade prévia e a expectativa de vida do paciente. Indivíduos mais frágeis e debilitados se beneficiam de metas mais altas (hiperglicemia permissiva), minimizando o risco de hipoglicemia e seus malefícios imediatos.

A terapia antitrombótica com AAS na dose de 50 a 325 mg/dia deve ser administrada em todos os pacientes, com a opção do clopidogrel naqueles alérgicos (sem indicação do uso de anticoagulação oral). O dipyridamol de liberação prolongada constitui uma opção, porém não está disponível no Brasil.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO

O AVCh é uma emergência médica causada pela ruptura espontânea (não traumática) de um vaso, com extravasamento de sangue para o interior do cérebro (hemorragia intraparenquimatosa), para o sistema ventricular (hemorragia intraventricular) e/ou para o espaço subaracnóideo (hemorragia subaracnoide). Apresenta incidência média de 10 a 20 casos por 100 mil pacientes, com um prognóstico pior em relação ao AVCi e mortalidade de até 65% em 1 ano, sendo 35 a 52% no fim do primeiro mês.

No quesito prognóstico, é importante e validado o uso do *Intracerebral Hemorrhage Score* (ICH; Tabela 74.5), que auxilia na predição de mortalidade em 30 dias. O risco de mortalidade, de acordo com a pontuação, é 0, 13, 26, 72, 97 e 100% para os escores de 0 a 5/6, respectivamente. A incidência do AVCh é maior em negros.

A incidência do AVCh é maior em negros e afrodescendentes, possivelmente pelo fato de a hipertensão arterial compreender o principal fator de risco modificável associado ao quadro, presente em até 80% dos pacientes com esse subtipo de AVC. A ação crônica da hipertensão sobre a parede dos vasos provoca a substituição das células musculares lisas por colágeno, fenômeno denominado lipo-hialinose, responsável pelo enfraquecimento da parede e pela propensão à ruptura. Nesses casos, a hemorragia costuma ser profunda, em topografia dos núcleos da base e diencéfalo. Na fase subaguda, para prevenir a recorrência, em torno de 1 a 5% por ano, é fundamental a redução da pressão, com um alvo de 130×80 mmHg (classe IIa, nível de evidência B).

Outros fatores de risco não modificáveis incluem idade avançada, sexo masculino e etnia (orientais); já os modificáveis abrangem hipertensão arterial, tabagismo, álcool (consumo excessivo), coagulopatias (primárias e secundárias, relacionadas com o uso de anticoagulantes) e uso de simpaticomiméticos (cocaina, fenilefrina, descongestionantes nasais, anfetaminas, inibidores do apetite e inibidores seletivos da recaptação de serotonina). Os últimos são bem descritos como agentes associados à síndrome de vasoconstrição cerebral reversível, que pode se apresentar como isquemia, hemorragia subaracnóidea e, também, hematomas subcorticais ou lobares.

Tabela 74.5 *Intracerebral Hemorrhage Score*.

Dado clínico	Achado	Pontos
Glasgow	3 a 4	2
	5 a 12	1
	13 a 15	0

Volume	$\geq 30 \text{ mL}$	1
	< 30 mL	0
Ocorrência de inundação ventricular	Sim	1
	Não	0
Localização infratentorial	Sim	1
	Não	0
Idade	≥ 80	1
	< 80	0

Como referido anteriormente, o uso de anticoagulantes orais tem sido cada vez mais indicado, aumentando o risco de hemorragia intracraniana em 8 a 10 vezes. A ocorrência de um sangramento em pacientes em uso de antagonistas da vitamina K deve ser prontamente tratada com vitamina K e complexo protrombínico (CCP) ou plasma fresco congelado 10 a 15 mL/kg na ausência do CCP.

Na ocorrência de sangramento em uso de medicações anticoagulantes diretas ou heparina, dá-se preferência ao emprego de inibidor específico, quando disponível. Para heparina, recomenda-se o sulfato de protamina em infusão intravenosa lenta (máximo de 50 mg em 10 min). Os inibidores de cada medicação anticoagulante direta foram descritos anteriormente neste capítulo. A anticoagulação após o evento hemorrágico nos casos em que sua indicação é absoluta deve aguardar um mínimo de 4 semanas, não havendo consenso absoluto na literatura (classe II, nível de evidência B).

Uma etiologia importante de AVCh, em especial na população acima de 70 anos, é a angiopatia amiloide (Figura 74.1), que consiste no depósito de proteína beta-amiloide na parede das artérias cerebrais de fino e médio calibre, localizadas principalmente na superfície cortical e leptomeníngea. Nesses casos, o sangramento costuma ser lobar, principalmente nos lobos occipital e parietal, com um maior risco de recorrência do que o AVCh hipertensivo.

Outras etiologias menos frequentes, mas não menos importantes, são os tumores (em especial o glioblastoma multiforme, o coriocarcinoma, o carcinoma broncogênico, o carcinoma de células renais e as metástases de melanoma), as malformações arteriovenosas, as fístulas durais ou os angiomas cavernosos e as discrasias sanguíneas (hemofilia por deficiência do fator VIII, trombocitopenia imunomediada e algumas formas agudas de leucemia). Estas devem ser lembradas principalmente no paciente mais jovem. As vasculites autoimunes, primárias ou secundárias (no contexto de doenças do colágeno), podem ocasionar isquemia ou sangramento e constituem entidades raras, mas que não devem ser esquecidas.

Caso o sangramento ocorra em topografia atípica, a ângio-RM de crânio e até mesmo a angiografia convencional devem ser realizadas, tornando-se importantes na busca de etiologias menos usuais, que implicam tratamentos específicos. Hemorragia subaracnóidea favorece a ruptura aneurismática e a malformação arteriovenosa como etiologias possíveis. Uma cefaleia súbita na apresentação (aquele cujo pico da dor ocorre em até 1 min) obriga a exclusão de ruptura aneurismática, síndrome de vasoconstrição cerebral reversível e trombose venosa cerebral.

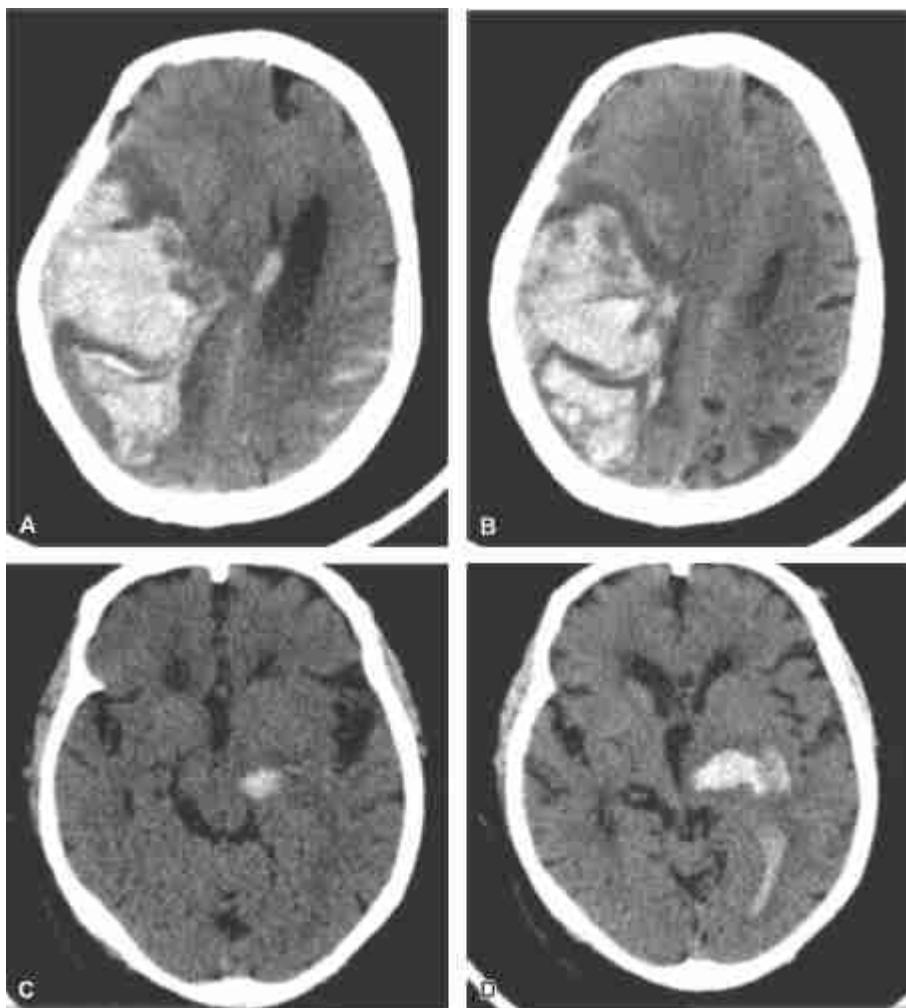


Figura 74.1 **A e B.** Hematoma lobar em território de artéria cerebral média direita, com inundação ventricular e desvio de linha média, em paciente de 94 anos. Angiopatia amiloide é a etiologia provável nesse caso. **C e D.** AVCh núcleo-capsular esquerdo etiologia hipertensiva, com inundação ventricular e extensão para mesencéfalo ipsilateral.

Após o AVCh, o uso de estatinas, quando indicadas por outros motivos ou por alto risco cardiovascular, é ainda tema controverso e sem consenso, com evidências que o favorecem (associado a melhora neurológica e menor mortalidade em 6 meses) e outras que o contraindicam (há estudos que referem aumento no risco de novo AVCh).

Crises epilépticas acontecem em cerca de 8% dos pacientes na fase aguda do AVCh, e aproximadamente 10% dos pacientes jovens desenvolvem epilepsia (definida pela existência de pelo menos duas crises em um período superior a 24 h). O risco é maior nos pacientes com hematomas lobares e com apresentação grave na fase aguda. Entretanto, estudos não mostram benefício na profilaxia com medicações antiepilepticas. Por sua vez, crises ou estado de mal epiléptico exigem um tratamento agressivo.

REABILITAÇÃO NO PACIENTE COM SEQUELA DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Nos pacientes com sequela de AVC, o período de maior recuperação neurológica se dá entre 3 e 6 meses após a lesão encefálica, em virtude do potencial de plasticidade neuronal, a qual apresentará melhora com a estimulação global; assim, é importante encaminhar o quanto antes o paciente a um centro de reabilitação. No Brasil, apenas 3,3% dos pacientes são encaminhados no 1º mês e 49% nos primeiros 6 meses.

Como encaminhar, via Sistema Único de Saúde (SUS), no estado de São Paulo:

- Encaminhar paciente via Unidade Básica de Saúde (UBS) para centro de reabilitação:

- Média complexidade: Núcleo Integrado de Reabilitação (NIR) ou Centro Especializado em Reabilitação (CER)
- Grande complexidade: Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD) ou Rede Lucy Montoro.

Em relação ao prognóstico funcional, 9 a cada 10 pacientes com sequela de AVC serão funcionalmente dependentes logo após o evento e 50% serão 6 meses após a lesão. Esses pacientes serão mobilidade-dependentes e necessitarão de ajuda para as atividades básicas de vida. Os fatores na fase aguda que predizem mau prognóstico funcional são apresentados na Tabela 74.6.

Visando à reabilitação após a alta, deve-se encorajar o paciente a utilizar suas habilidades residuais para desenvolver suas atividades de vida diária e prática, locomoção e comunicação. Também é necessário um médico fisiatra para avaliação de ortetização, aditamento, cadeira de rodas, indicação de bloqueio neuromuscular e orientação familiar em relação ao prognóstico e à organização do trabalho da equipe multiprofissional. Com o objetivo de promover a funcionalidade, no âmbito ambulatorial deve-se atentar aos pontos apresentados na Tabela 74.7.

Tabela 74.6 Prognóstico funcional em AVC.

Sinais	Bons	Maus
Recuperação do coma	Rápida	Lenta
Incontinência	2 a 3 semanas	Prolongada
Depressão	Ausente	Presente
Demência	Ausente	Presente
Comportamento	Enérgico	Apático
Linguagem	Normal	Afasia
Postura	Bem alinhada	Excêntrica
Marcha	Rítmica	Desorganizada
Propriocepção	Não afeta	Perda severa
Anosognosia	Ausente	Presente
Apraxia	Transitória	Persistente

Tabela 74.7 Cuidados ambulatoriais e reabilitação no paciente com sequela de AVC.

Atentar	Como abordar
Espasticidade: um dos componentes da síndrome do motoneurônio superior à atividade muscular involuntária excessiva e inadequada, em virtude do aumento do reflexo tônico do estiramento. Caracteriza-se por resistência crescente e velocidade-dependente ao se movimentar um músculo ou	<p>Generalizada:</p> <p>Gabapentina 900 mg/dia (máximo de 3.600 mg/dia)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Tizanidina 2 mg/dia (máximo de 36 mg/dia) ■ Baclofeno 10 mg/dia (máximo de 80 mg/dia) ■ Benzodiazepínicos

<p>grupo muscular passivamente e pode ser detectada em qualquer ponto do arco do movimento</p>	<p>Focal:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Toxina botulínica do tipo A ■ Fenol 5%
<p>Distonia: lesão dos núcleos da base. Apresenta tônus flutuante</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Toxina botulínica do tipo A ■ Baclofeno 10 mg/dia (máximo de 80 mg/dia) ■ Benzodiazepínicos
<p>Ombro doloroso:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 70 a 80% dos pacientes com hemiplegia por AVC apresentarão dor, contratura ou outra disfunção do ombro ■ Diagnósticos diferenciais: <ul style="list-style-type: none"> • Subluxação glenoumeral • Imobilismo • Espasticidade • Ossificação heterotópica • Osteoartrose • Fratura • Dor neuropática • Síndrome miofascial • Tendinite bicipital • Capsulite adesiva • Síndrome do manguito rotador • Síndrome do impingimento 	<p>Orientar posicionamento correto: Prescrever ombreira de neoprene</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Solicitar exame de imagem: Radiografia de ombro anteroposterior e oblíquo ■ Ultrassonografia de ombro ■ Analgesia: Analgésico simples ■ Anti-inflamatórios não esteroides/corticosteroide ■ Relaxante muscular
<p>Dor neuropática: observada em 10% dos pacientes, é um distúrbio que promove importante incapacidade funcional</p>	<p>Prevenção e tratamento de doenças vesicais, intestinais e/ou cutâneas</p> <p>Orientar exercícios de amplitude de movimento, mobilidade e dessensibilização</p> <p>Tratamento medicamentoso:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ■ Analgésicos em geral ■ Pregabalina 75 mg (dose recomendada de 300 a 600 mg/dia) ■ Lamotrigina 50 mg (dose recomendada de 200 mg/dia)
Ossificação heterotópica: formação de osso lamelar trabecular ectópico em tecidos moles e extraesqueléticos. Locais mais comuns: quadril, joelho, ombro e cotovelo. Diagnóstico diferencial de febre oculta (com menos de 1 ano de lesão encefálica). Após 1 ano da lesão, haverá maturação óssea e aparecerá em exame de radiografia	<p>Exames:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Cintilografia óssea (fase aguda) ■ Fosfatase alcalina ■ Creatinofosfoquinase (CPK) ■ Ultrassonografia (fase crônica) ■ Radiografia (fase crônica) <p>Tratamento da fase aguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Indometacina 150 mg/dia por 2 semanas ■ Etidronato (bifosfonato de 2º linha) <p>Tratamento da fase crônica:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Radioterapia ■ Cirurgia (após 1 ano de lesão) <p>Encaminhar para avaliação ortopédica</p>
Disfagia: incidência em 30 a 40% dos pacientes (em 67% com AVC de tronco, 28% nas lesões de hemisfério esquerdo e 21% nas lesões de hemisfério direito). Preditor de engasgos e broncoaspiração	<ul style="list-style-type: none"> ■ Encaminhar ao serviço de fonoaudiologia ■ Verificar necessidade de via alternativa de alimentação
Depressão pós-AVC: fator de mau prognóstico no período de reabilitação. Pode ser: <ul style="list-style-type: none"> ■ Orgânica: depleção de catecolaminas causada pela própria lesão isquêmica ■ Reativas: respostas psicológicas associadas à incapacidade (em torno de 40 a 50% dos casos) 	<p>Tratamento medicamentoso:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (p. ex., sertralina e fluoxetina) ou ■ Duais (p. ex., venflaxina e duoloxetina)

Obs.: suspender medicamentos capazes de interferir na neuroplasticidade (p. ex., tricíclicos e fenitoína) e dar preferência para anticonvulsivos que facilitem as funções cognitivas (p. ex., topiramato, levetiracetam,

piracetam). Atenção também a apraxias, afasias e crise convulsiva.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na investigação dos pacientes pós-AVC, é importante realizar um estudo de vasos (Doppler cervical, ângio-RM ou ângio-TC de crânio), um ecocardiograma e um Holter. Estenose de carótida cervical acima de 70% torna o paciente elegível para endarterectomia ou angioplastia com *stent*, enquanto o diagnóstico de uma FA oculta torna o paciente candidato à anticoagulação.

Para a anticoagulação de uma FA não valvar, dispõem-se da varfarina e das medicações anticoagulantes diretas, que não exigem controle do INR. A dabigatran e a apixabana se mostraram superiores à varfarina na redução de eventos hemorrágicos e na prevenção de novos eventos isquêmicos (desfecho combinado), tendo sido a rivaroxabana e a edoxabana não inferiores.

Todos os pacientes após um AVCi não cardioembólico devem receber profilaxia secundária com AAS ou clopidogrel. Estatinas, preferencialmente de alta potência (atorvastatina e rosuvastatina), devem ser usadas em pacientes com AVCi de etiologia aterosclerótica. Em geral, o AAS não deve ser usado caso o paciente já esteja em uso de anticoagulante oral.

Nos pacientes com AVCi menor ou AIT, está indicada a combinação de AAS e clopidogrel nos primeiros 30 dias após o evento. O alvo pressórico após um AVCh deve ser inferior a 140×90 mmHg, exceto em pacientes com hipertensão intracraniana na fase aguda.

No AVCh, as principais etiologias são a hipertensão arterial (hemorragias profundas) e a angiopatia amiloide (hematomas lobares, pacientes acima de 70 anos), a última se associando a maior taxa de recorrência. Caso a etiologia não possa ser definida na fase aguda, deve-se prosseguir a investigação com RM de crânio e/ou angiografia convencional (pesquisa de tumores, trombose venosa cerebral, malformação arteriovenosa, fistulas durais).

Não está indicado o uso de antiepileptico profilático após um AVCi ou hemorrágico.

Cessar o tabagismo, controlar a PA e adotar um estilo de vida saudável são medidas fundamentais nas profilaxias primária e secundária do AVC, independentemente se isquêmico ou hemorrágico.

Deve-se encaminhar o paciente, o quanto antes, a um grande centro de reabilitação, visto que o período maior de recuperação neurológica ocorre entre 3 e 6 meses após a lesão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317-29.
2. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41.
3. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1998;339(20):1415Y1425.
4. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2011;365(11):993-1003.
5. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR et al. Comparison of varfarina and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1305-16.
6. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC et al. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation.* 2015;132(1):40-6.

BIBLIOGRAFIA

- Anderson CS, Chakera TM, Stewart-Wynne EG, Jamrozik KD. Spectrum of primary intracerebral haemorrhage in Perth, Western Australia, 1989-90: incidence and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:936-40.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Bum J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet.* 1991;337(8756):1521-6.
- Bertolucci PHF, Ferraz HB, Barsottini OGP, Pedroso JL. Neurologia: diagnóstico e tratamento. Barueri: Manole; 2016.
- Branddom Randall L. Physical medicine & rehabilitation. In: Harvey RL, Roth EJ, Yu DT, Celnick P. *Strokes syndromes.* Philadelphia: Demos Medical; 2011.
- Brasil. Ministério da Saúde. Linha de Cuidados em Acidente Vascular Cerebral (AVC) na Rede de Atenção às Urgências e Emergências. 2012.
- Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of in-tracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke.* 1993;24:987-993.
- Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1997;28:1-5.
- Chamlian TR. Medicina física e reabilitação. In: Botelho LA de A, Granero LHC. Bloqueio químico. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

- Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC, Marquardt L, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. *Neurology*. 2009;72(22):1941Y1947.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [published correction appears in *JAMA*. 2003;290:197]. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
- Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1993;24:796-800.
- Eberhardt O, Naegele T, Raygrotzki S, Weller M, Ernemann U. Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: case series and review of the literature. *J Vasc Surg*. 2006;43(6):1145Y1154.
- Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273(18):1421Y1428.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279Y1290.
- Fernandes AC, Ramos ACR, Morais Filho MC de, Ares M de JJ. Reabilitação. In: Gaspar AP, Nolasco DB, Salles ICD de, Ferreira MS. Reabilitação nas lesões encefálicas adquiridas. Barueri: Manole; 2009.
- Fiorella D, Derdeyn CP, Lynn MJ, Barnwell SL, Hoh BL, Levy EI et al. Detailed analysis of periprocedural strokes in patients undergoing intracranial stenting in Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRI). *Stroke*. 2012;43:2682Y2688.
- Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:1182-6.
- Freeman WD, Aguilar MI. Prevention of cardioembolic stroke. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):488Y502.
- Freeman WD, Aguilar MI. Stroke prevention in atrial fibrillation and other major cardiac sources of embolism. *Neurol Clin*. 2008;26(4):1129Y1160.
- Greve JMD'A. Tratado de medicina de reabilitação. In: Gianni MA de C, Casalis MEP, Quagliato EMAB, Leme RJ de A, Shu EBS. Espasticidade. São Paulo: Roca; 2007.
- Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayez-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:836-40.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):492Y501.
- Hong KS, Yegiaian S, Lee M, Saver JL. Declining stroke and vascular event recurrence rates in secondary prevention trials over the past 50 years and consequences for current trial design. *Circulation*. 2011;123(19):2111Y2119.
- Jamora RD, Kishi-Generao EM Jr, Bitanga ES, Gan RN, Apaga NE et al. The ICH score: predicting mortality and functional outcome in an Asian population. *Stroke*. 2003;34:6-7.
- Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm*. 2002;109:813-36.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata HR, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160Y2236.
- Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol*. 2009;8.
- Le HV, Lee SJ, Nazarian A, Rodriguez EK. Adhesive capsulitis of the shoulder: review of pathophysiology and current clinical treatments. *Shoulder & Elbow*. 2007;9(2):75-84.
- Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999;159(7):677Y685.
- Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754Y3832.
- Mir H, Siemieniuk RAC, Ge LC, Foroutan F, Fralick M, Syed T et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. *BMJ Open*. 2018;8:e023761.
- Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42:1489-94.
- Paolucci S. Epidemiology and treatment of post-stroke depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2008;4(1):145-54.
- Pontes Neto OM, Oliveira-Filho J, Valiente R, Friedrich M, Pedreira B, Rodrigues BCB et al. Diretrizes para o manejo de pacientes com hemorragia intraparenquimatosa cerebral espontânea. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo. 2009;67(3-B):940-50, 2009.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. American Heart Association Stroke Council. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic

- stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-e110.
- Shetty AK. Prospects of levetiracetam as a neuroprotective drug against status epilepticus, traumatic brain injury, and stroke. *Frontiers in Neurology*. 2013;4(172).
- Siegel DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL et al. (2015-12 a 17). Andexanet alpha for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *New England Journal of Medicine*. 373(25):2413-24.
- Stayman AN, Nogueira RG, Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. *Stroke*. 2011;42(8):2212Y2216.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz NB, Blum CB, Goldberg AC et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 pt B):2889Y2934.
- Takeuchi S, Wada K, Nagatani K, Otani N, Mori K. Decompressive hemicraniectomy for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2013;34:E5.
- Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2007;115(23):2969Y2975.
- University of Cambridge. VIST: the vertebral ischaemia stenting trial. Disponível em: www.vist.org.uk. Acesso em: 2 nov. 2016.
- US Preventive Services Task Force. Screening for carotid artery stenosis: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2007;147(12):854Y859.
- Wilson JTL, Harendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the modified rankin scale. *Stroke*. 2002;33:2243-6.

INTRODUÇÃO

Cefaleia é uma das queixas mais comuns na prática clínica ambulatorial: estudos de 2016, por exemplo, trazem dados de que naquele ano *1 a cada 2 habitantes do planeta* apresentou tal queixa pelo menos uma vez. Embora a maior parte das cefaleias seja atribuída a causas primárias, sem gravidade potencial, trata-se de uma condição com grande morbidade, figurando entre as primeiras causas de condições relacionadas com *incapacidade para o trabalho*.

Na abordagem de um paciente com queixa de cefaleia, é muito importante diferenciar entre as causas *primárias e secundárias* dessa condição, feito, sobretudo, por meio da história clínica e do exame neurológico, cruciais para determinar se será necessária ou não a realização de investigação complementar e, se sim, quais exames devem ser solicitados.

EPIDEMIOLOGIA

As cefaleias primárias, principalmente a migrânea, têm grande correlação com os níveis de hormônios sexuais, notadamente o estrógeno. Não é de se admirar, portanto, que tal condição seja *mais prevalente em mulheres durante o período do menárgue*. É muito comum observar pacientes que apresentam piora importante no padrão álgico durante o período menstrual, o que muitas vezes leva à opção de supressão do ciclo menstrual como uma maneira de combater as crises.

Ademais, observa-se que, nos pacientes pré-púberes, a prevalência da doença apresenta distribuição mais igualitária entre os sexos.

No que tange ao período gestacional, predomina – assim como em outras doenças neurológicas – a “regra do terço”: em um terço das pacientes, não se observa alteração em relação ao padrão álgico prévio, um terço apresenta melhora e um terço apresenta piora.

SEMILOGIA

Assim como na descrição de qualquer quadro álgico, quando se aborda um paciente referindo cefaleia, é de suma importância caracterizar a dor diante dos seguintes parâmetros:

- Localização
- Característica
- Intensidade
- Irradiação
- Fatores acompanhantes
- Fatores de melhora e de piora
- Progressão dos sintomas
- Ocorrência de episódios prévios semelhantes e desencadeantes.

Dessa forma, já poderão ser identificados os sinais de alerta sobre a possibilidade de quadro secundário. Na literatura internacional, encontra-se o mnemônico *SNOOP*, com algumas características que devem levar o médico-assistente a pensar em causas secundárias para a dor:

- S – *sistemic disease* (doença sistêmica ou condição): neoplasia, imunodepressão, HIV, gravidez
- N – *neurological signs* (sinais neurológicos): confusão, sonolência ou rebaixamento de nível de consciência, sinais neurológicos focais, papiledema, meningismo, convulsão
- O – *onset new* (início recente): idade > 50 anos, início súbito
- O – *other conditions* (outras condições): trauma crânioencefálico, uso de drogas ilícitas, exposição a tóxicos
- P – *progression* (progressão): alteração do padrão prévio ou sintomas progressivos.

A ocorrência de qualquer um desses achados deve suscitar investigação complementar visando à exclusão de causas secundárias. Na caracterização da dor, achados como *piora progressiva, despertar*

noturno pela dor, piora ao decúbito ou à manobra de Valsalva, alteração no padrão de dor em relação ao prévio também devem alarmar o médico-assistente para causas secundárias.

CEFALEIAS PRIMÁRIAS

Classificam-se como cefaleia tensional, enxaqueca, cefaleia em salvas e cefaleia por uso excessivo de analgésicos. A Tabela 75.1 apresenta cada uma delas e seus respectivos critérios diagnósticos.

Tabela 75.1 Critérios diagnósticos das cefaleias mais comuns.

Cefaleia tensional

- A. Episódios de cefaleia preenchendo os critérios de B-D
- B. Duração de 30 min a 7 dias
- C. Pelo menos, duas das seguintes características:
 - Localização bilateral
 - Pressão ou aperto (não pulsátil)
 - Leve a moderada intensidade
 - Não agravada por atividade física rotineira, como caminhar ou subir escadas
- D. Ambos:
 - Ausência de náuseas ou vômitos
 - Fotofobia ou fonofobia (nunca as duas associadas)

Enxaqueca

Sem aura:*

- A. Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios de B-D
- B. Cefaleia com duração de 4 a 72 h (sem tratamento ou com tratamento sem sucesso)
- C. Cefaleia com pelo menos duas das seguintes características:
 - Localização unilateral
 - Pulsátil
 - Dor de intensidade moderada ou forte
 - Agravada ou causada por atividade física rotineira
- D. Durante a dor, pelo menos um dos seguintes:
 - Náuseas e/ou vômito
 - Fotofobia e fonofobia
- E. Sintomas não são mais bem categorizados em outro tipo de cefaleia

Cefaleia em salvas

- A. Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios de B-D

B. Cefaleia unilateral intensa ou muito intensa nas regiões orbitária, supraorbitária e/ou temporal ou em combinação dessas localizações com duração de 15 a 180 min (quando não tratada)

C. Dois dos seguintes:

■ Pelo menos um destes sinais ou sintomas ipsilaterais à dor:

- Injeção conjuntival e/ou lacrimejamento
- Congestão nasal ou rinorreia
- Edema peripalpebral
- Sudorese facial
- Miose ou ptose
- Sensação de inquietação

D. Ocorrendo em uma frequência de 1 a 8 episódios por dia

E. Sintomas não são mais bem categorizados em outro tipo de cefaleia

Cefaleia por uso excessivo de analgésicos

A. Cefaleia ocorrendo 15 ou mais dias no mês em um paciente com diagnóstico prévio de cefaleia

B. Uso excessivo regular, nos últimos 3 meses, de uma ou mais medicações que podem ser utilizadas no tratamento agudo de cefaleia**

C. Sintomas não são mais bem categorizados em outro tipo de cefaleia

* Para ser considerada enxaqueca com aura, são necessários apenas dois episódios.

** Analgésicos simples: 15 ou mais dias de uso no mês. Analgésicos combinados: 10 ou mais dias de uso no mês.

TRATAMENTO

Tendo em vista o fato de que a cefaleia compreende uma queixa bastante frequente, cabe ao clínico saber manejar tal sintoma de modo inicial. É importante ter em vista que o tratamento inclui medidas não farmacológicas bastante importantes para o sucesso terapêutico, podendo ser aliado a medidas farmacológicas, decisão sempre compartilhada entre o paciente e o médico-assistente.

Não farmacológico

No tratamento do paciente com cefaleia, é de grande importância determinar a frequência da dor e caracterizá-la no que tange a intensidade, fatores acompanhantes e estimuladores, de modo a monitorar a evolução do tratamento e evitar possíveis desencadeantes. Assim, é frequente solicitar ao paciente que faça um diário com anotações sobre a dor e os sintomas correlatos.

Quando se consideram os desencadeantes mais comuns para crises álgicas – sobretudo de migrânea –, vê-se que alguns hábitos podem ter relação com a deflagração da dor, principalmente *estresse emocional* e *alteração do padrão de sono*. A relação entre o consumo de alimentos e os episódios de cefaleia permanece controverso, contudo parece haver relação entre o *consumo de cafeína* e as crises, embora seja mais complexa, na qual tanto o excesso do consumo de cafeína quanto a sua retirada podem agir como desencadeantes.

Outra medida não farmacológica de grande importância consiste na *psicoterapia*, que pode auxiliar no tratamento sobretudo daqueles pacientes com formas crônicas de cefaleia.

Farmacológico

Ao orientar os pacientes quanto ao tratamento das crises de cefaleia, o médico deve se atentar a algumas medidas simples capazes de aumentar o sucesso do tratamento abortivo da dor. É preciso orientar os pacientes para que usem a medicação de maneira precoce, ou seja, no início da dor, e em dose suficiente, já

que é muito comum observar que os pacientes esperam a dor atingir intensidade maior fazendo uso de subdoses que não conseguem ser efetivas.

Profilático

A indicação do tratamento profilático deve ser decidida em conjunto com o paciente, pesando os riscos e benefícios de ambas as opções. Embora não seja plenamente estabelecido, costuma-se indicar tratamento profilático naqueles pacientes que apresentem ao menos duas crises por mês ou, ainda, naqueles com apenas uma crise, desde que os sintomas sejam de tal modo incapacitantes que comprometam de modo importante a qualidade de vida dos pacientes.

A Tabela 75.2 apresenta algumas das medicações mais comumente utilizadas no tratamento preventivo das cefaleias mais comuns.

Tabela 75.2 Tratamento preventivo das cefaleias.

Medicamento	Dose terapêutica	Indicação	Contraindicações
Topiramato	50 a 200 mg	Migrânea	Litíase urinária; gestação
Ácido valproico	500 a 2.000 mg	Migrânea	Gestação; insuficiência hepática
Amitriptilina	10 a 200 mg	Migrânea	Arritmias
Propranolol	80 a 240 mg	Migrânea	Hiper-reactividade grave em vias respiratórias
Verapamil	120 a 480 mg	Hemicrania paroxística/hemicrania contínua	Doença cardíaca estrutural

BIBLIOGRAFIA

- Dodick D. Headache as a symptom of ominous disease. What are the warning signals? Postgrad Med. 1997;101(5):46-50,55-6,62-4. Disponível em: <https://www.ichd-3.org/2-tension-type-headache/2-1-infrequent-episodic-tension-type-headache/>.
- Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. Adams and Victor's Principles of Neurology. 11. ed. McGraw-Hill; 2019.
- Saylor D, Steiner TJ. The global burden of headache. Semin Neurol. 2018;38(2):182-190. Epub 2018 May 23.
- Schwedt TJ. Preventive therapy of migraine. CONTINUUM (MINNEAP MN). 2018;24(4, HEADACHE):1052-65.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50 s: will health politicians now take notice? The Journal of Headache and Pain. 2018;19:17.

Carolina Y. Kim • Fernando Morgadinho Santos Coelho

INTRODUÇÃO

Define-se o sono como um estado comportamental caracterizado pela supressão transitória e reversível de vigília, mobilidade, motricidade e consciência e atividade sensorial, distinguido do estado de coma e da anestesia profunda pela recuperação rápida e integral dos sentidos.

O sono é imprescindível para a sobrevivência, e sua falta pode promover prejuízos irreparáveis para a saúde e o bem-estar físico, cognitivo e psicológico.

ESTÁGIOS DO SONO

Os estágios do sono são definidos por meio de eletroencefalograma (EEG), eletroculograma e eletromiograma em:

- Sincronizado ou sono não *rapid-eye-movement* (NREM)
- Dessincronizado ou sono *rapid-eye-movement* (REM).

Sono sincronizado (ou NREM)

Também conhecido como de ondas lentas, apresenta sincronia da atividade elétrica cerebral no EEG, tem redução da pressão arterial (de 10 a 30%), menor frequência respiratória, baixa taxa metabólica basal e baixo tônus neuromuscular, com possível ocorrência de sonhos ou pesadelos, embora raros e não consolidados na memória. Subdivide-se de acordo com a profundidade do sono em três estágios:

- Estágio N1 (sono superficial): fase curta e de transição, caracteriza-se por apresentar movimentos oculares lateralizados lentos e redução da atividade motora espontânea. Constitui 5% do sono normal
- Estágio N2 (fusos de sono e complexo K): apresenta EEG com fusos do sono (12 a 14 Hz), ondas sharp no vértice e complexos K (ondas lentas bifásicas de alta voltagem). Pode haver movimentos oculares lateralizados lentos, porém com maior diminuição do tônus motor. É responsável por mais de 50% do sono normal, com aumento de acordo com a faixa etária
- Estágio N3 (sono de ondas lentas), também denominados sono delta ou profundo, tem, no EEG, ondas lentas de grande amplitude ou delta (< 4 Hz). A atividade eletromiográfica mantém-se reduzida, não apresenta movimentos oculares e a respiração é regular. Representa 10 a 20% do sono.

Sono dessincronizado (ou REM)

Também conhecido como paradoxal, é descrito pela dessincronização no EEG. Apresenta movimentos rápidos e abruptos dos olhos, frequência respiratória e cardíaca irregulares, relaxamento muscular com atonia e está correlacionado com sonhos ativos e movimentos musculares corporais ativos.

O encéfalo apresenta-se bastante ativo, de modo que, no EEG, assemelha-se ao estado de vigília, sendo também denominado, assim, paradoxal. Cada episódio do sono REM tem duração de 5 a 30 min a cada 90 min de sono. As memórias procedural e declarativa são consolidadas no sono REM, de maneira que o sono com sonho estimula o córtex cerebral para que selecione as memórias fortes a serem mantidas.

Ciclos de sono

Durante o sono, há alternância entre os estágios que geram os ciclos NREM/REM. Na primeira parte, há uma concentração maior do NREM, e, na segunda, do REM. A latência para iniciar o sono é menos de 30 min, enquanto, para o REM, é de 70 a 120 min após o início do sono.

Funções do sono

O sono desempenha os papéis de economizar energia, reverter variações metabólicas no sistema nervoso central (SNC) e secretar hormônios somáticos. Teorias apontam que o sono REM é responsável pelo aprendizado, pela consolidação de memória, a síntese e a organização de informações. O sono é importante para a plasticidade neuronal, a consolidação da memória e o aprendizado.

DISTÚRBIOS DO SONO

Insônia

Trata-se da dificuldade de iniciar, manter o sono ou acordar precocemente com repercussão no dia seguinte, compreendendo a consciência de sono incompleto, tanto na quantidade quanto na qualidade, com possibilidade de repercutir nas atividades cognitivas. Pode apresentar-se como: inicial, no qual há dificuldade de iniciar o sono (mais que 30 min); de manutenção, em que há despertares noturnos; e terminal, que seria o despertar antecipado.

Divide-se em aguda, com duração de menos de 4 semanas e que está relacionada com fatores de estresse, e crônica, que dura mais de 4 semanas e pode se estender por toda a vida.

Abordagem

Deve-se realizar uma anamnese detalhada quanto ao início da insônia e à sua duração, aos fatores desencadeantes, aos tratamentos já realizados e à consequência destes, além das repercussões durante o dia, como sonolência, cansaço, desatenção, desconcentração e perda de memória. Investigar os horários de trabalho e de estudo, os horários das refeições, a frequência de atividade física, o grau de ansiedade, irritabilidade e depressão. Valorizar as atividades do jantar até a hora de dormir, quanto tempo leva para dormir, horário do despertar e como se sente, condições do quarto, uso de drogas lícitas e ilícitas e perguntar ao companheiro se há ronco e/ou movimentos de pernas.

Solicitar exames laboratoriais complementares (se necessário) e utilizar um diário do sono por um período de 2 a 4 semanas para melhor caracterizar o padrão de sono do paciente.

Tratamento

É importante considerar a causa da insônia para um tratamento eficaz. Tratar as patologias psiquiátricas, cessar o uso de drogas lícitas e ilícitas e realizar a higiene do sono constituem fatores muito importantes. O tratamento farmacológico deve ser realizado por um período limitado considerando o tipo de insônia (insônia inicial: triazolam ou zolpidem; de manutenção: zaleplon; terminal: flurazepam, quazepam).

O tratamento não farmacológico tem sido cada vez mais valorizado, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC), que consiste em estratégias e medidas que otimizam a transição sono-vigília com controle de alguns maus hábitos com melhora importante da insônia.

Apneia obstrutiva do sono

Surge por uma falha intermitente da via respiratória superior, causando despertares e hipoxia irregular durante o sono, o que implica a redução na qualidade do sono. Apneia obstrutiva do sono (AOS) é um fator de risco importante para doenças cardiovasculares, cujo tratamento correto pode diminuir a mortalidade por essas afecções. É resultado de diversos fatores, como obesidade, hipertrofia de adenoides e tonsilas palatinas, retrognatia, micrognatia, aumento da idade e sexo masculino.

Abordagem

Os principais sinais e sintomas são roncos altos, pausas respiratórias, episódios de sufocação, despertares sucessivos, insônia e engasgos, noctúria e sudorese noturna, queixa de sono não reparador, cefaleia pela manhã, alteração de humor, déficit de concentração e de memória, sonolência matutina, fadiga e redução de libido.

Ao exame físico, há um aumento da circunferência cervical, aumento do índice de massa corpórea e da pressão arterial. Notar se há redução e/ou retraposicionamento da estrutura craniofacial em relação à maxila e à mandíbula, ao palato ogival e à conformação da arcada dentária. Existem quatro classes no índice de Mallampati modificado de acordo com a visualização do palato mole, da úvula e da faringe no paciente sentado, sendo as classes 3 e 4 as mais propensas a apresentar a AOS.

Exames complementares

A polissonografia completa de noite inteira representa o exame padrão-ouro o diagnóstico de AOS, considerando o número de eventos obstrutivos durante o sono e classificando-os pelo índice de apneia e hipopneia (IAH). Outros exames, como nasofibroscopia óptica,cefalometria, exames de imagem das vias respiratórias superiores e exames laboratoriais (alterações endocrinológicas), ajudam no diagnóstico.

Tratamento

Visa a melhorar a ventilação noturna e o padrão do sono, dividido em tratamento clínico e comportamental, além dos não invasivos e os invasivos. O tratamento clínico e comportamental propõe a mudança de estilo de vida a partir de medidas como reduzir o peso, evitar o consumo de álcool e drogas psicoativas, evitar o decúbito dorsal no sono e tratar as comorbidades.

O tratamento não invasivo consiste em uso de aparelhos de pressão respiratória positiva [pressão respiratória positiva contínua (CPAP), pressão respiratória positiva em dois níveis (BPAP) e pressão

respiratória positiva automática (APAP)], dilatadores nasais e aparelhos orais. Por fim, o tratamento invasivo, cirúrgico, destina-se a expandir o espaço das vias respiratórias (amidalectomia, rinoplastia, uvulopalatofaringoplastia, cirurgia ortognática).

Síndrome das pernas inquietas

Trata-se de uma afecção neurológica caracterizada por uma necessidade em mover, principalmente, as pernas (pode acometer outros locais) durante o repouso ou inatividade, com piora no período noturno e alívio com a movimentação do local afetado.

Diagnóstico

É exclusivamente clínico e determinado pela ocorrência de cinco critérios obrigatórios de acordo com o International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG):

- Necessidade irresistível e intensa de mover as pernas, geralmente acompanhada de sensações de desconforto ou desagradáveis nas pernas
- Urgência de mover as pernas ou a sensação desagradável de desconforto que se inicia ou piora durante períodos de repouso ou inatividade
- Alívio dos sintomas, total ou parcialmente, por movimentos
- Uma necessidade de mover as pernas ou sensação desagradável que se agrava exclusivamente no fim do dia e/ou à noite
- Os sintomas anteriores não apresentam evidências de outras patologias [mialgia, estase venosa, edema de membros inferiores (MMII), artrite, cólicas, desconforto posicional, movimentos rítmicos, balanço de perna].

Tratamento

O tratamento não farmacológico consiste em aumentar atividade física, retirar fatores desencadeantes, como alguns fármacos (antidepressivos e neurolépticos), e realizar a reposição de ferro (se necessário).

Os agonistas da dopamina representam os medicamentos de escolha por apresentarem um melhor resultado quanto à qualidade de vida e à duração do sono. O uso da gabapentina ou da pregabalina também melhora os sintomas. E os medicamentos devem ser ingeridos 1 h antes do início dos sintomas.

Parassonias

Compreendem transtornos de origem motora que ocorrem no sono causando despertares incompletos. As parassonias podem surgir durante as fases de sono NREM, o sono REM ou a transição do sono para vigília.

Existem parassonias do sono NREM (primeira metade da noite, crianças, sem memória do ocorrido e com traumas raros) e do sono REM (segunda metade da noite, idosos, relacionados com sonhos e traumas comuns).

As parassonias do sono NREM mais comuns são o sonambulismo, o terror noturno e o despertar confusional, enquanto as do sono REM compreendem o distúrbio comportamental do sono REM e os pesadelos.

Diagnóstico

Na maioria das parassonias, o diagnóstico é clínico, embora, em casos de suspeita de diagnósticos diferenciais, como epilepsia, ou de distúrbio comportamental do sono REM, a polissonografia com montagem neurológica e vídeo seja necessária.

Tratamento

O tratamento das parassonias do sono NREM depende da gravidade dos achados e, normalmente, o controle do ambiente com minimização dos riscos de acidentes é suficiente.

Em casos de parassonias com acidentes ou em pacientes com distúrbio comportamental do sono REM, o uso do clonazepam ou da melatonina ajuda a melhorar os sintomas.

Narcolepsia

Caracteriza-se por ataques de sono irresistíveis, cataplexia (súbita perda do tônus muscular após emoção), alucinações (hipnagógicas ou hipnopômpicas), parálise do sono e sono fragmentado. A narcolepsia pode ser dividida em narcolepsia tipo 1 [com cataplexia ou hipocretina no líquido cefalorraquidiano (LCR) menor que 110 pg/mL] e narcolepsia tipo 2 (sem nenhum dos achados anteriores).

Diagnóstico

É estabelecido por critérios clínicos, sendo a escala de sonolência de Epworth (ESE) usada para objetivar a sonolência excessiva diurna. O diagnóstico eletrofisiológico é feito pelo teste de múltiplas latências do sono

(TMLS), que corresponde ao estudo de cinco cochilos diurnos por 20 min com intervalos de 2 h entre cada um deles. A narcolepsia é definida por uma latência média do sono menor ou igual a 8 min e dois ou mais episódios de sono REM no TMLS.

Tratamento

O tratamento da narcolepsia deve ser medicamentoso, para tratar a sonolência diurna (metilfenidato ou modafinila) e a cataplexia (antidepressivos tricíclicos, inibidores de captação de serotonina e duais), e não medicamentoso. Infelizmente, alguns fármacos, como o pitolisante e o hidroxibutirato, não estão disponíveis no Brasil.

Distúrbios do ritmo circadiano

O *jet lag* consiste em um desalinhamento circadiano autolimitado e benigno, porém pode ocasionar sérias consequências. Os sintomas mais comuns são fadiga transitória durante o dia, sonolência diurna, insônia noturna, alteração de humor, déficit na concentração e atenção, distúrbios gastrintestinais e perda de apetite.

A intensidade e a duração dos sintomas dependem de alguns fatores, como a quantidade de fusos horários cruzados, a direção da viagem (para leste, os sintomas serão mais intensos que para oeste), a capacidade de dormir na viagem, a disponibilidade e a intensidade de pistas circunvizinhas locais, além das diferenças pessoais quanto à tolerância da fase.

Tratamento

Consiste em agendar o horário do sono, programar-se quanto à exposição solar, a farmacoterapia (estimulantes ou hipnóticos) e algumas orientações que ajudam a minimizar os sintomas, como se hidratar corretamente, evitar o uso de roupas apertadas e o consumo de álcool ou bebidas com cafeína.

Demência

No geral, as demências afetam o sono, por distúrbios primários do sono, pelo efeito secundário de medicações ou pela neurodegeneração. Os principais sintomas são insônia, sonolência excessiva, atividade motora anormal no sono e alterações comportamentais noturnas.

Tratamento

Aborda a exclusão de patologias infecciosas e metabólicas, a retirada de medicações sedativas ou capazes de causar delírio, o aumento da atividade diária para reduzir o sono diurno e a exposição à luz natural durante o dia.

BIBLIOGRAFIA

- Brasil Neto JP, Takayanagi OM. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
- Fröhlich AC, Eckeli AL, Bacelar A, Poyares D, Pachito DV, Stelzer FG et al. Consenso Brasileiro para as diretrizes de diagnóstico e tratamento da síndrome das pernas inquietas. Arq Neuropsiquiatr. 2015;73(3):260-80.
- Goldman L, Ausiello D. Cecil tratado de medicina interna. 25. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018.
- Hall JE, Guyton AC. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.
- International Restless Legs Syndrome Study Group. Revised Diagnostic Criteria. 2011. Disponível em: <http://irlssg.org/diagnostic-criteria/>. Acesso em: 18 nov. 2018.
- Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Medicina interna de Harrison. 19. ed. Porto Alegre: AMGH; 2016.
- Kölling S, Ferrauti A, Pfeiffer M, Meyer T, Kellmann M. Sleep in sports: a short summary of alterations in sleep/wake patterns and the effects of sleep loss and jet-lag. Dtsch Z Sportmed. 2016;67(2):35-8. Disponível em: https://www.germanjournalsportsmedicine.com/fileadmin/content/archiv2016-Heft_2/Review_Koelling_SleepinSports_2016-02.pdf. Acesso em: 19 nov. 2018.
- Lee A, Galvez JC. Jet lag in athletes. Sports Health. 2012;4(3):211-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3435929/>. Acesso em: 19 nov. 2018.
- Medicine AAoS. International Classification of Sleep Disorders ICSD 3. Chicago, 2014.
- Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP Jr, Vitiello MV et al. Circadian rhythm sleep disorders: part i, basic principles, shift work and jet lag disorders: an American Academy of Sleep Medicine Review. Sleep. 2007;30(11):1460-83. Disponível em: <https://academic.oup.com/sleep/article/30/11/1460/2696877>. Acesso em: 19 nov. 2018.

Igor Melo de Almeida • Enedina Maria Lobato de Oliveira

INTRODUÇÃO

Mais que um isolante elétrico para os potenciais de ação neuronais, a mielina é uma lipoproteína complexa, com diversas funções, desde o suporte metabólico até o fator trófico, mas sua composição ainda não é completamente conhecida.¹ Somente agora as doenças que acometem estão começando a ter elucidações patogênica, etiológica e diagnóstica mais precisas, graças à neuroimagem, à descoberta de autoanticorpos e a consensos clínicos.²⁻⁵ Acompanhando esses avanços, também deve avançar a prática médica.

Por serem mais frequentes na população, além de apresentarem critérios diagnósticos bem definidos^{2,5} e opções de tratamento eficazes^{1,6-8}, este capítulo terá como foco a esclerose múltipla (EM) e as doenças do espectro neuromielite óptica (NMOSD), abordando suas apresentação, diagnóstico, tratamento ambulatorial e prognóstico.

ESCLEROSE MÚLTIPLA

Trata-se de uma doença inflamatória cujo processo se acredita ser mediado por linfócitos T autorreativos com perfil Th17, os quais reconhecem抗ígenos derivados da mielina. A ativação dessas células desencadeia uma cascata imunológica que culmina na ativação de linfócitos B, T CD8+ e macrófagos, levando à invasão do sistema nervoso central (SNC), à ativação da microglia, à subsequente produção de anticorpos, citocinas, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios e à desmielinização.⁹ Diferentemente dos quadros vasculares hiperagudos, seu início é mais insidioso e sua principal característica clínica consiste na disseminação no tempo e no espaço.

Epidemiologia

Mundialmente, estima-se uma prevalência de 2,5 a 3 milhões de pessoas. No Brasil, estudos conduzidos em diferentes cidades demonstram distribuição heterogênea da EM no território nacional, variando de 1 a 18/100 mil habitantes.^{3,10-12} A EM é mais comum no sexo feminino e em pacientes de origem caucasiana, com uma faixa de maior incidência entre 20 e 40 anos, sendo rara acima de 60 anos.¹⁰

Apesar de não ser em si uma doença genética, estudos apontam um modelo de herança poligênica com a região do MHC (complexo de histocompatibilidade humano) como principal lócus relacionado. Mais além, fatores ambientais, como níveis séricos de vitamina D, obesidade, tabagismo e infecções virais, estão associados ao início e à evolução dos sintomas.¹³ Isso demonstra a grande influência de fatores genéticos e ambientais na patogenia da EM.

Quadro clínico

A EM caracteriza-se por disseminação no tempo (*i. e.*, lesões/queixas que surgem em momentos distintos) e no espaço (*i. e.*, lesões/queixas de topografias distintas). Essas disseminações podem se dar por surtos (com recrudescência parcial ou total dos sintomas) ou se somar continuamente, definindo as três apresentações clássicas da doença (Figura 77.1).^{10,14}

Esclerose múltipla recorrente-remitente

Apresentação inicial de 80 a 90% dos pacientes^{8,10,14}, a esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR) evolui em ataques, definidos por surgimento agudo ou subagudo de déficit neurológico que dura mais de 24 h, com confirmação objetiva (clínica ou paraclínica) e na ausência de febre, infecção⁵, calor ou estresse fisiológico.¹⁴ Nesses contextos, a piora do quadro é considerada uma pseudoexacerbação.¹⁴ As queixas mais comuns são:⁵

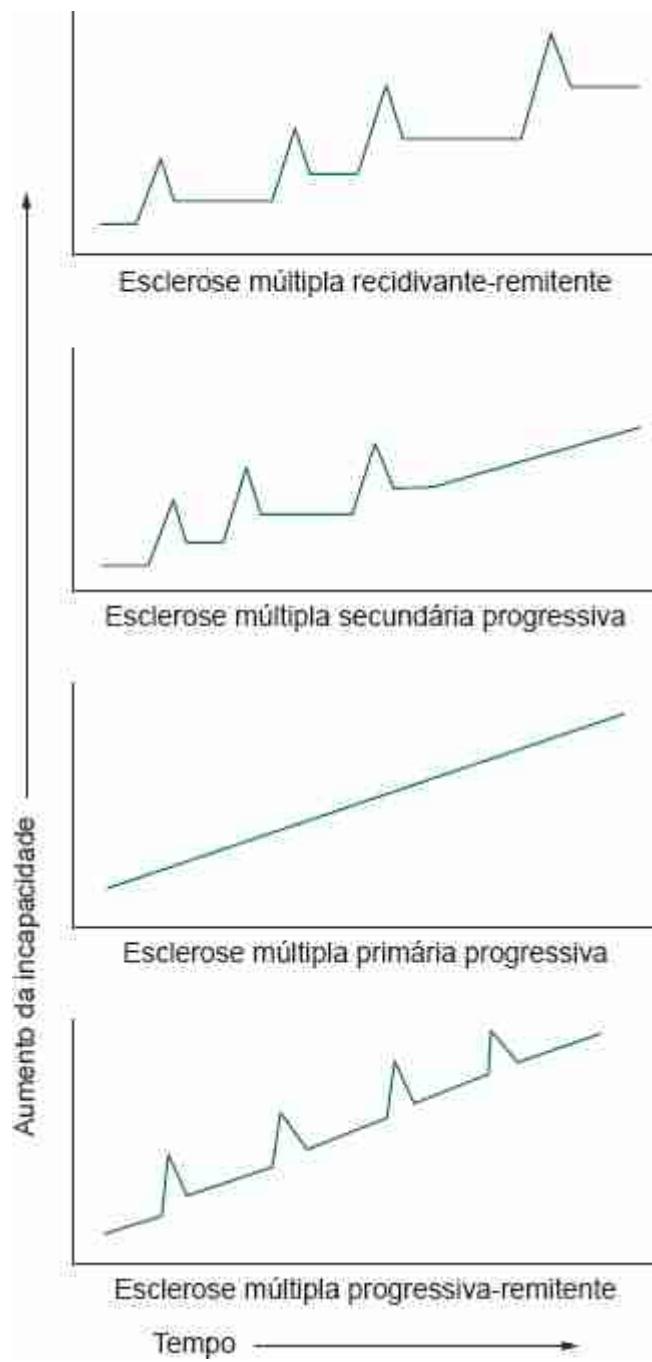


Figura 77.1 Gráfico que exibe as quatro formas clássicas de evolução da EM. Adaptada de Krieger e Sumowski, 2018.¹⁴

- Déficits focais supratentoriais
- Neurite óptica unilateral (dor à movimentação ocular, discromatopsia e perda de acuidade visual)
- Síndrome medular incompleta
- Sintomas de tronco encefálico/cerebelo com ataxia de marcha, disartria, dismetria, oftalmoparesias e diplopia.

Formas progressivas

A doença pode ter sintomas insidiosos e progressivos desde o início do quadro [forma progressiva primária (EMPP)] ou posteriormente, após, em média, 10 anos da EMRR⁸ [forma secundariamente progressiva (EMSP)]. Define-se progressão de doença como manutenção das queixas por ao menos por 6 meses, sendo as mais frequentes espasticidade, paresia e ataxia da marcha.¹⁰

Além do descrito anteriormente, independentemente da forma clínica, pacientes com EM apresentam comprometimento cognitivo e fadiga, que, por vezes, são os sintomas mais limitantes.¹⁰

Diagnóstico

É feito pelos critérios de McDonald⁵, a partir de dados clínicos (história e exame físico) e paraclínicos (exames complementares) com o objetivo de excluir quaisquer diferenciais e comprovar:

- Disseminação temporal (DT): surgimento de novos sintomas e sinais ao exame físico ou novas lesões; concomitância de lesões captantes (recente) e não captantes (antigas) ou de lesões sintomáticas e assintomáticas; ocorrência de duas ou mais bandas oligoclonais (BOC) no exame do líquido cefalorraquidiano (LCR)
- Disseminação espacial (DE): duas ou mais lesões nas topografias (Figura 77.2) justacortical, periventricular, infratentorial e medula.

Lesão radiológica é definida como hiperintensidade em T2 com ao menos 3 mm em seu maior eixo. Geralmente, é ovalada ou digitiforme, motivo pelo qual ganhou o famoso apelido de “dedos de Dawson”.

A Tabela 77.1 detalha os critérios de McDonald, que, em uma simplificação prática, exigem duas ou mais evidências clínicas ou paraclínicas de DT e de DE, mesmo que repetidas (p. ex., uma lesão captante periventricular e uma não captante justacortical juntas comprovam tanto DT quanto DE).

Desde que não haja evidência de outra doença ou uma explicação melhor para os sintomas apresentados, de acordo com os critérios, é possível fechar o diagnóstico de EM sem exames de imagem. Comumente, o primeiro surto de doença desmielinizante, chamado síndrome clínica isolada (SCI), poderá fechar o diagnóstico definitivo de EM ou de outra doença inflamatória desmielinizante, a depender dos achados de ressonância magnética (RM).

Uma imagem do neuroeixo, compreendendo crânio, medula cervical e torácica, deve ser feita, se possível, em todos os casos suspeitos de doença de desmielinizante e, em especial, nos pacientes com sintomas medulares, em população não caucasiana e fora do intervalo de idade de 20 a 40 anos. Outro teste útil, o exame do LCR, deve ser solicitado sempre que precisar comprovar DT, pois a presença de duas ou mais BOC no LCR possibilita o diagnóstico de EM. Entretanto, um exame com pleocitose > 50 céls./mm³, proteinorraquia > 100 mg/dl ou células atípicas (p. ex., neutrófilos, eosinófilos) sugere fortemente outro diagnóstico. Os principais diagnósticos diferenciais são:

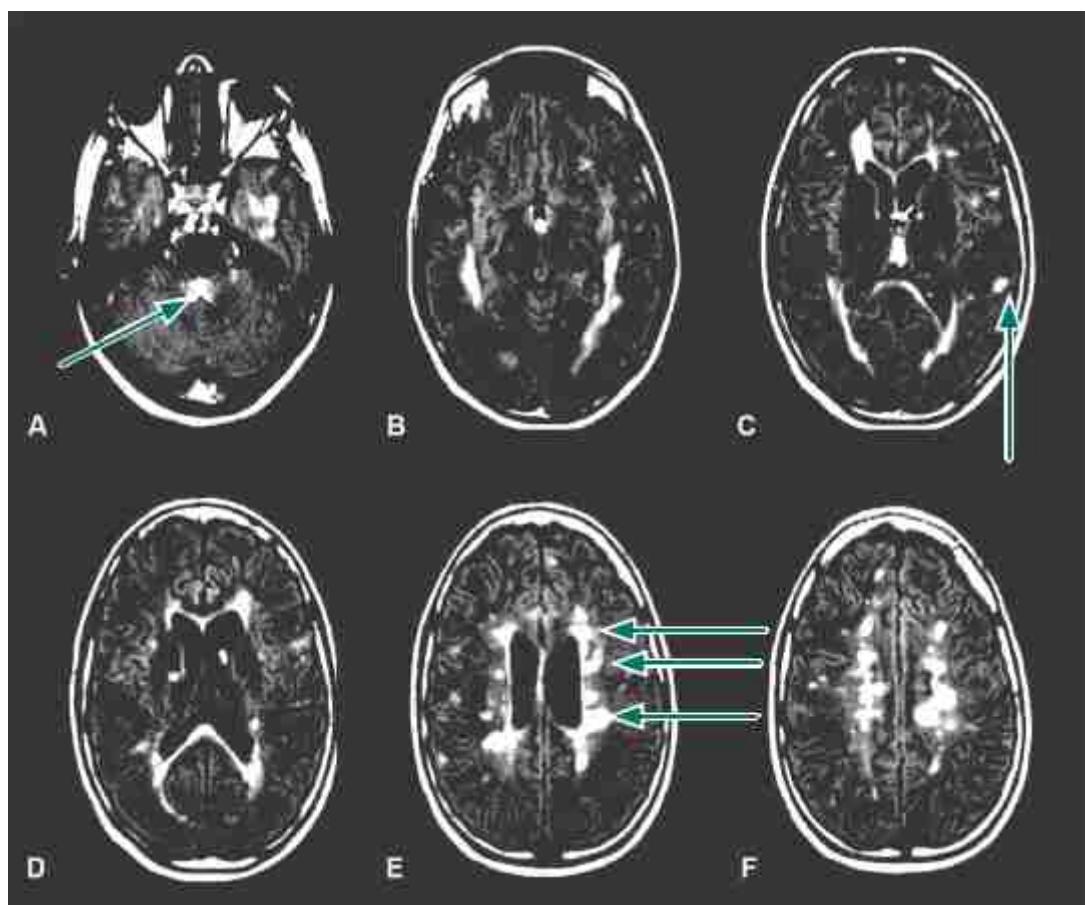


Figura 77.2 Ressonância magnética de crânio de um paciente com esclerose múltipla demonstrando a disseminação espacial da doença, com lesões em topografia infratentorial (A), justacortical (C) e periventricular (E).

Tabela 77.1 Critérios de McDonald.

Quantidade de surtos clínicos*	Número de lesões objetivamente comprováveis	Dados adicionais necessários para o diagnóstico
Dois ou mais surtos	Duas ou mais	Nenhum
Dois ou mais surtos	Uma (ou evidência de ataque prévio em topografia distinta do atual)	Nenhum
Dois ou mais surtos	Uma	Novo surto ou mais uma evidência de DE
Primeiro surto clínico (SCI)	Duas ou mais	Novo surto ou mais uma evidência de DT
Primeiro surto clínico (SCI)	Uma	Um novo surto ou mais evidências de DT e DE

* Obs.: ataque clínico ou surto ou síndrome clínica isolada podem ser usados como sinônimos em paciente com queixas objetivamente corroboradas e compatíveis com esclerose múltipla, porém sem exames ou com alterações em exames de imagem relativos a essas queixas.

Adaptada de Thompson et al., 2018.⁵

- Eventos vasculares, como acidente vascular encefálico e as vasculites (infecciosas ou das doenças do colágeno como lúpus e Sjögren)
- Doenças infecciosas, como a paraparesia espástica tropical (mielopatia pelo HTLV-I), a mielite por esquistossomose, neurosífilis e AIDS
- Deficiência de vitamina B₁₂
- Migrânea
- Quadros psiquiátricos
- Outras doenças desmielinizantes (principalmente NMOSD).

Exames laboratoriais complementares devem ser solicitados, de acordo com os principais diagnósticos diferenciais, levando-se em consideração o quadro clínico do paciente.

Tratamento

O tratamento atual não é curativo, mas oferece controle sintomático, menor frequência e gravidade de surtos, menor acúmulo de incapacidade neurológica, além de menor mortalidade geral.^{8-10,15} A terapia da EM divide-se em tratamento dos surtos e preventivo.

Tratamento dos surtos

Feito com pulsoterapia com metilprednisolona intravenosa em doses habituais de 3 a 5 g.^{8,10}

Tratamento preventivo

Atualmente, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), preconiza-se o tratamento apenas para a EMRR e a EMSP, por não haver evidência de benefício para casos de EMPP.⁸ Ainda, é preciso excluir quaisquer diagnósticos diferenciais antes de iniciar o tratamento, visto que ele pode exacerbar quadros de neuroinfecção oportunista ou NMOSD.^{5,8-10} As medicações aprovadas para uso são as modificadoras de doença, todas com eficácia comprovada^{9,10,15} e maior benefício se iniciadas precocemente.¹⁵ Seu uso na gestação e na lactânciá é restrito a casos com evolução desfavorável e com avaliação individualizada por especialista.⁸

As medicações modificadoras de doença de primeira linha são os imunomodula-dores parenterais (betainterferona e glatirâmer) em monoterapia e o imunossupressor oral teriflunomida. As reações adversas

mais comuns da betainterferona são as gripais (febre, mialgia, mal-estar, calafrios) e, de todos os parenterais, aquelas no local de aplicação (dor, eritema, prurido)^{8,10,15}, todas eventualmente atenuando após 3 a 6 meses de tratamento.¹⁵ A teriflunomida tem como principais efeitos adversos alopecia, cefaleia e sintomas gastrintestinais.⁸ Um evento adverso do uso do glatirâmer que merece destaque é a reação sistêmica pós-injeção, que cursa com dispneia, palpitação, ansiedade e rubor logo após a injeção, seguidos de melhora espontânea.¹⁵ De modo geral, as medicações modificadores de doença têm boa tolerabilidade e excelente perfil de segurança.^{8,10}

O tratamento com a betainterferona exige monitoramento clínico e laboratorial, com enzimas hepáticas e canaliculares, bilirrubinas e função tireoidiana. O tratamento com glatirâmer dispensa monitoramento laboratorial.⁸

Pelo protocolo de tratamento da EM do Ministério da Saúde, no caso de falha de tratamento com as medicações modificadores de doença (definida como persistência de surtos, piora da incapacidade neurológica e aumento do número de lesões à RM de crânio, após 12 meses de tratamento regular), está indicado o escalonamento para os medicamentos de segunda linha: fumarato de dimetila ou fingolimode e, no caso de falha destes, natalizumabe.⁸ Recomenda-se que o tratamento da EM seja feito por neurologista experiente.

Prognóstico

Modelos recentes de avaliação de evolução e apresentação clínica da EM são particularmente úteis para a avaliação prognóstica, nos quais se preconiza que o prognóstico é proporcional à *reserva funcional* do paciente. Assim, hábitos de vida saudáveis (dieta, exercícios físicos etc.), o nível de instrução e a abertura a novas experiências melhoram o prognóstico, e sedentarismo e vida restrita o pioram.

São marcadores de pior prognóstico: maior número de surtos ou lesões assintomáticas à RM; grande frequência de surtos; recuperação parcial de cada ataque; gravidade (na escala EDSS) e grau de atrofia cerebral.¹⁴

Nesse sentido, o papel das medicações modificadores de doença consiste em evitar surtos e, assim, manter a reserva funcional do paciente, melhorando o prognóstico.

DOENÇA DO ESPECTRO DA NEUROMIELITE ÓPTICA

Antigamente, o nome "neuromielite óptica" (NMO) ou "doença de Devic" se referia a um conceito e diagnóstico específicos e restritos⁴ que hoje se sabe não corresponder plenamente à complexidade do fenômeno nosológico. Assim, prefere-se adotar o termo "doenças do espectro NMO" (NMOSD).²

As NMOSD referem-se a uma doença inflamatória, desmielinizante e autoimune do SNC, que tem em comum o quadro clínico, o padrão de neuroimagem e a produção de autoanticorpos específicos, sendo o anticorpo antiaquaporina 4 (AQP4-IgG) o mais prevalente.^{2,16,17} Acredita-se que a ligação desse anticorpo ao epítopo constitua o evento central da patogenia das NMOSD.¹⁷

Epidemiologia

O perfil epidemiológico das NMOSD engloba principalmente mulheres acima de 40 anos¹⁶ e etnias não caucasianas^{2,16}, com frequência relativa maior em negros em estudos nacionais.³ Ainda, é comum a concomitância com outras autoimunidades, principalmente lúpus ou síndrome de Sjögren, parecendo haver pouca influência ambiental, uma vez que a prevalência é similar em grupos étnicos nos países de origem e emigrantes.¹⁶

Estudos nacionais mostram que as NMOSD são mais frequentes em países da América Latina que em países europeus e norte-americanos.^{3,18}

Quadro clínico

O quadro clínico das NMOSD corresponde à sintomatologia de seis áreas de acometimento da doença:^{2,16}

1. Nervo óptico: neurite óptica, por vezes bilateral, extensa e grave
2. Área postrema: soluços ou vômitos incoercíveis ou repetitivos sem outra causa
3. Medula: mielite transversa, comumente com síndrome medular completa e acometimento extenso (mais que três segmentos vertebrais), podendo evoluir com atrofia e sequelas permanentes
4. Diencéfalo: narcolepsia sintomática ou mesmo síndrome diencefálica
5. Tronco encefálico: diplopia, disartria, disfagia, vertigem e outros sintomas típicos da região
6. Cérebro: com lesões extensas e tumefativas, podendo provocar desde déficits focais até encefalopatia, cefaleia e crises epilépticas.

Das apresentações clínicas anteriores, as três primeiras são as mais típicas, sendo a presença de ao menos uma delas essencial e a concomitância de neurite óptica com mielite transversa extensa suficiente para concluir o diagnóstico a qualquer momento.

As lesões têm evolução subaguda e carácter remitente e recorrente, surgindo em menos de 4 h ou duração progressiva maior que 4 semanas altamente sugestivos de outros diagnósticos (p. ex., causa vascular ou EM, respectivamente). Síndrome medular incompleta também sugere fortemente outro diagnóstico.²

Diagnóstico

Ao contrário da EM, as NMOSD apresentam um biomarcador sérico de elevadas sensibilidade e especificidade, o AQP4-IgG. Assim, o diagnóstico exige quadro clínico e presença de AQP4-IgG ou quadro clínico clássico com mais uma lesão típica da doença e RM compatível.²

Em geral, as NMOSD acometem o nervo óptico, a medula espinal e a área postrema, além de diencéfalo, tronco encefálico e cérebro. Causam lesões extensas, tumefativas e captantes ao gadolíneo.² Os critérios diagnósticos das NMOSD estão resumidos na Tabela 77.2.

Diagnóstico diferencial das NMOSD versus EM

Como representam as duas principais doenças desmielinizantes na realidade médica, é essencial que o clínico saiba diferenciá-las, pois isso repercute no prognóstico e no tratamento. A Tabela 77.3 sumariza pontos importantes que podem ajudar na diferenciação.

Tratamento

Envolve o tratamento do surto, com a pulsoterapia com metilprednisolona como a primeira linha^{2,6,16}, e a manutenção, que envolve corticoterapia como ponte para a introdução de outro imunossupressor.¹⁶

Não há ainda alto grau de evidência para respaldar essa decisão terapêutica, mas as medicações de escolha são azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia) e micofenolato (750 a 3.000 mg/dia)^{6,16} com ou sem prednisona, tendo resultados favoráveis em redução de surtos e diminuição de incapacidade em até 80% dos casos.⁶

Todos os pacientes com NMOSD são candidatos à terapia preventiva com imunossupressor, pois as NMOSD não respondem aos tratamentos utilizados para EM.^{2,5,8-10} Em caso de falha terapêutica, podem ser candidatos a terapia com anticorpos monoclonais anti-CD20, algo mais bem manejado pelo especialista experiente no assunto.

Tabela 77.2 Critérios diagnósticos para NMOSD.

Critérios diagnósticos para NMOSD AQP4-IgG (+)

1. AQP4-IgG positivo
2. Associado a, pelo menos, um surto das seguintes síndromes clínicas:
 - Neurite óptica
 - Mielite transversa aguda com lesão medular extensa (LME) ou não
 - Síndrome de área postrema
 - Síndrome do tronco encefálico aguda
 - Narcolepsia sintomática ou acometimento diencefálico com neuroimagem compatível
 - Síndrome cerebral com neuroimagem compatível
3. Exclusão de diagnósticos alternativos

Critérios diagnósticos para NMOSD AQP4-IgG (-) ou desconhecido

1. Duas características clínicas essenciais (simultâneas ou em diferentes surtos):
 - Uma *obrigatoriamente* sendo neurite óptica, mielite transversa com LME ou síndrome de área postrema
 - Disseminação espacial (2 ou mais das 6 topografias típicas acometidas)

2. Associado à ressonância magnética de neuroeixo com:

- Lesão extensa nervo óptico comprometendo 1/2 nervo óptico ou o quiasma óptico
- LME: comprometimento de três ou mais segmentos medulares de forma contínua (como inflamação aguda ou atrofia após evento prévio)
- Lesão localizada na área postrema em caso de síndrome de área postrema
- Lesão na região periependimária do tronco encefálico em síndromes de tronco agudas

3. AQP4-IgG negativo ou indisponível

4. Exclusão de diagnósticos alternativos

Adaptada de Weinshenker et al., 2015.¹⁶

Tabela 77.3 Comparação entre quadro clínico e neuroimagem de NMOSD e EM.

Critérios	NMO	EM
Curso clínico	Monofásico ou recorrente-remitente. Curso progressivo primário ou secundário sugere outro diagnóstico	Evolução progressiva esperada, primária ou secundária a quadro recorrente-remitente prévio
Neurite óptica	Uni ou bilateral, extensa (mais de metade do nervo), capta gadolíneo em T1 e pode alcançar quiasma	Unilateral, menor, raramente acomete quiasma. Melhor prognóstico
Medula	Lesão medular extensa (acomete três ou mais níveis vertebrais contíguos); predominantemente central, capta gadolíneo e causa síndrome medular completa	Lesão de 1 a 2 níveis vertebrais, assimétrica com predomínio periférico ou posterior causando síndrome medular incompleta
Encéfalo	Topografia comum – área postrema, diencéfalo, periependimal, corpo caloso (sinal da ponte) Lesões – extensas, confluentes e tumefativas	Topografia comum – justacortical ou cortical, infratentorial e periventricular Lesões – ovaladas ou “dedos de Dawson”, disseminadas não confluentes, não tumefativas
Líquido	Pode ter pleocitose > 50	Espera-se < 20 céls./mm ³

cefalorraquidiano	céls./mm ³ ; contendo neutrófilos e/ou eosinófilos. BOC em < 20% dos casos	sem células atípicas, padrão linfoomonocitário BOC em > 80% dos casos
Etnias mais acometidas	Negros, asiáticos e latinos	Caucasianos
Idade de maior incidência	> 40 anos	Entre 20 e 40 anos
Autoimunidade	Comum, múltiplos autoanticorpos. Sua ocorrência reforça o diagnóstico	Incomum. Sua ocorrência sugere outro diagnóstico

Prognóstico

Por ter acometimento mais extenso¹⁷, causar mais necrose e atrofia² e apresentar mais frequentemente quadros mais graves (p. ex., lesão medular extensa, rebaixamento de consciência e neurite óptica bilateral^{2,16}), pode-se considerar as NMOSD mais graves e incapacitantes que a EM, com pior prognóstico.⁴ Apesar disso, não há forma progressiva da doença, como na EM, o que confere papel-chave ao tratamento imunossupressor ao evitar ataques e, assim, as consequências drásticas da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nave K-A, Werner HB. Myelination of the nervous system: mechanisms and functions | Annual Review of Cell and Developmental Biology. Annual Review of Cell and Developmental Biology. 2014;30(1):503-33.
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-89.
3. Papais-Alvarenga RM, Vasconcelos CCF, Alves-Leon SV, Batista E, Santos CM, Camargo SM et al. The impact of diagnostic criteria for neuromyelitis optica in patients with MS: a 10-year follow-up of the South Atlantic Project. Multiple Sclerosis (Hounds Mills, Basingstoke, England). 2014;20(3):374-81.
4. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology. 2006;66(10):1485-9.
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology. 2018;17(2):162-73.
6. Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM, Amorim de Souza N, Gabbai AA. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. Archives of Neurology. 2010;67(9):1131-6.
7. Kleiter I, Gold R. Present and future therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. 2016;13(1):70-83.
8. Brasil. Portaria n. 391. Anexo 1. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_EscleroseMúltipla_06052015.pdf.
9. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. New England Journal of Medicine. 2018;378(2):169-80.
10. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. European Neurology. 2014;72(3-4):132-41.
11. Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos. Rev Bras Epidemiol. 2007;479-82.
12. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000;343(13):938-52.
13. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nature Reviews. Neurology. 2017;13(1):25-36.
14. Krieger SC, Sumowski J. New Insights into multiple sclerosis clinical course from the topographical model and functional reserve. Neurologic Clinics. 2018;36(1):13-25. (Multiple Sclerosis)
15. McGraw CA, Lublin FD. Interferon beta and glatiramer acetate therapy. Neurotherapeutics. 2013;10(1):2-18.
16. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. Mayo Clinic Proceedings. 2017;92(4):663-79.

17. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenembaum S, Asgari N, Palace J et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2015;84(11):1165-73.
18. Bichuetti DB, Falcão AB, Boulos F de C, Morais MM de, Lotti CB de C, Fragomeni M de O et al. The profile of patients followed at the Neuroimmunology Clinic at UNIFESP: 20 years analysis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2015;73(4):304-8.

CRISE EPILÉPTICA

Refere-se à ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas por atividade neuronal anormal excessiva ou síncrona no cérebro.

Classificação

Em 2010, a International League Against Epilepsy (ILAE) definiu crise focal como aquela que se origina em redes limitadas a um hemisfério, podendo ser bastante localizada ou apresentar distribuição ampla, desde que limitada a um dos hemisférios.

Por sua vez, as crises generalizadas têm origem em algum ponto e rapidamente engajam redes distribuídas bilateralmente. Isso significa que as crises generalizadas não envolvem necessariamente todo o córtex cerebral, mas que sua origem se dá em redes bilaterais.

A nova classificação manteve a divisão entre crises focais e generalizadas, sugerindo que se abandonem termos como "parcial", "parcial complexa" e "secundariamente generalizada".

As crises focais com alteração da reatividade, atenção ou memória passam a ser classificadas como disperceptivas em contraposição às perceptivas. Criou-se uma terceira categoria, que seria a crise de início desconhecido, como no caso de uma crise que não teve o início presenciado (Tabela 78.1).

Tabela 78.1 Classificação dos tipos de crises na versão expandida.

Início	Motor	Não motor
Focal (perceptiva/disperceptiva)	Tônico-clônica	Típica
	Clônica	Atípica
	Tônica	Mioclônica
	Mioclônica	Mioclonia palpebral
	Mioclônico-tônico-clônica	
	Mioclônico-atônica	
Generalizado	Espasmos epilépticos	
	Automatismos	Autonômica
	Atônica	Parada comportamental
	Clônica	Cognitiva
	Espasmos epilépticos	Emocional
	Hiperkinética	Sensorial
	Mioclônica	
Desconhecido (não classificadas)	Tônica	
	Tônico-clônica	Parada comportamental
	Espasmos epilépticos	

Há, ainda, as crises não classificadas, quando suas características, mesmo que conhecidas, não possibilitam sua classificação em focal ou generalizada. Os dois grandes grupos de crises foram subclassificados nas categorias de início motor e não motor. Para as crises focais que evoluem para tônico-clônicas, o termo "secundariamente generalizada" foi substituído pela descrição "com evolução para tônico-clônica bilateral".

EPILEPSIA

Estima-se que 1 a 2% da população tenha epilepsia, com maior incidência nos países em desenvolvimento. Em 2005, a epilepsia foi conceituada pela ILAE como um distúrbio do cérebro caracterizado por uma predisposição duradoura a provocar crises epilépticas e por suas consequências neurobiológicas, cognitivas e psicossociais. Isso porque essa condição impacta a qualidade de vida do indivíduo não somente pela ocorrência de crises, mas também pelo estigma social e pelas frequentes comorbidades psiquiátricas, cognitivas e comportamentais, aspectos que também devem ser contemplados no tratamento.

Em 2014, a ILAE atualizou a definição operacional de epilepsia, a qual passou a ser considerada uma doença do cérebro que preenche um dos seguintes critérios:

- Pelo menos duas crises não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com intervalo de pelo menos 24 h entre elas
- Uma crise não provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de novas crises semelhante ao risco geral de recorrência após duas crises não provocadas (pelo menos 60%), ocorrendo nos próximos 10 anos
- Diagnóstico de uma síndrome epiléptica.

O termo “crises não provocadas” se refere a crises que não sejam causadas por distúrbios sistêmicos, como hiperglicemia, hiponatremia, uremia etc., as quais configuram crises sintomáticas agudas, e não epilepsia. Uma vez resolvido esse tipo de distúrbio, o paciente deixa de apresentar crises e, portanto, não existe uma disfunção primária do sistema nervoso central (SNC).

Crises reflexas são aquelas que têm como base fisiopatogênica a hiperexcitabilidade cortical e que seriam desencadeadas por estímulos de vias neurais específicas, como a visual (fotoestimulação), a sensitiva (estímulo tátil) e aquelas relacionadas com a praxia (tarefas construtivas). Assim, nesse caso, há uma disfunção primária do SNC que faz com que estímulos normalmente inócuos como o luminoso sejam capazes de provocar crises.

Após apenas uma crise não provocada, pode-se definir epilepsia se o risco de recorrência for maior que 60% em 10 anos. Esse risco não é conhecido para todas as patologias, mas, por exemplo, após um acidente vascular cerebral, sabe-se que o risco de recorrência após a primeira crise não provocada é de 71,5%; portanto, cabe o diagnóstico de epilepsia.

A delimitação de uma síndrome epiléptica por meio do tipo de crise, da idade de apresentação e das anormalidades específicas ao eletroencefalograma (EEG) também possibilita o diagnóstico de epilepsia (p. ex., epilepsia do lobo temporal por esclerose do hipocampo no adulto e epilepsia de ausência da infância).

A epilepsia passou a ser considerada resolvida para os indivíduos que ultrapassaram a idade aplicável de uma síndrome epiléptica ou para aqueles que permaneceram livres de crises nos últimos 10 anos, sem medicações antiepilepticas nos últimos 5 anos. Como exemplo, pode-se citar um indivíduo de 21 anos que teve epilepsia da infância com espículas centrotemporais.

Classificação

Para classificar a epilepsia, considera-se, além do tipo de crises, a etiologia e as comorbidades associadas. Assim, têm-se as epilepsias de etiologia estrutural, genética, infeciosa, metabólica, imune e desconhecida.

Existe ainda o conceito de encefalopatias epilépticas, em que a atividade epiléptica em si contribui para os distúrbios cognitivos e comportamentais. Muitas destas têm etiologia genética e início geralmente na infância.

Diagnóstico

Tendo como principal base a anamnese, o clínico precisa definir se o fenômeno é epiléptico e de qual tipo. Posteriormente, segue-se a investigação para confirmar a hipótese e identificar a etiologia. Habitualmente, uma crise epiléptica apresenta início e término abruptos, duração de segundos a poucos minutos e manifestações estereotipadas de uma crise a outra.

Na anamnese, é fundamental o questionamento sobre a sequência de manifestações clínicas observadas, se há alteração da perceptividade e por quanto tempo, quais os sintomas percebidos pelo paciente, horário preferencial das crises, ocorrência isolada ou em salvias, fatores precipitantes, idade de início, frequência das crises, relação com período menstrual ou outras circunstâncias. É importante também desde o início procurar informações sobre a etiologia, tornando-se fundamental a história pessoal do paciente desde a sua gestação, para buscar fatores pré ou perinatais ou adquiridos mais tarde, como infecções ou trauma. A história de epilepsia na família também deve ser questionada, assim como a resposta aos diversos tratamentos farmacológicos. Os exames clínico e neurológico podem trazer informações como a existência de manchas na pele, dismorfismos, microcefalia, déficits neurológicos focais, déficits cognitivos e transtornos comportamentais.

Como exames complementares, o EEG é fundamental, obtido em vigília e em sono, com a orientação de privação parcial de sono (dormir cerca de 4 h) antes do exame. A partir da hipótese clínica, os demais exames devem ser individualizados, com a necessidade, por exemplo, de investigação por ressonância magnética (RM) do crânio na maioria das epilepsias focais, triagem para erros inatos do metabolismo ou pesquisa de mutações genéticas ou de anticorpos específicos. O monitoramento contínuo por vídeo-EEG tem duração habitual de 12 h a vários dias e é útil quando existem dúvidas quanto à natureza epiléptica do fenômeno, quanto ao tipo de crises ou para localizar a zona epileptogênica com o objetivo de realizar tratamento cirúrgico nas epilepsias refratárias.

Tratamento

No Sistema Único de Saúde (SUS), existe um número limitado de especialistas em neurologia, o que exige que o clínico conheça a abordagem inicial da epilepsia. Esse conhecimento se torna mais importante, uma vez que a epilepsia cursa associada a inúmeras comorbidades clínicas, como diabetes melito tipo 1 e doença pulmonar obstrutiva crônica.

A remissão das crises epilépticas causa diminuição da mortalidade direta (p. ex., decorrente de estado do mal epiléptico) e indireta (p. ex., decorrente de pneumonia aspirativa) por epilepsia. O controle de crises, principalmente

tônico-clônicas, crises frequentes e aquelas que ocorrem durante o sono, objetiva reduzir o risco de morte súbita nas epilepsias (SUDEP, do inglês *sudden unexpected death in epilepsy*), cuja fisiopatologia ainda é desconhecida.

Primeiro passo | Quando tratar

Deve-se tratar quando forem preenchidos os critérios operacionais para o diagnóstico de epilepsia descritos anteriormente.

Segundo passo | Como introduzir a terapia antiepileptica

É preciso introduzir a terapia antiepileptica o mais rapidamente possível, e a velocidade de titulação das doses é específica para cada medicação. Inicialmente, deve-se tentar o tratamento em monoterapia, pois aumenta a adesão, diminui o risco de interação medicamentosa e está associado a menor toxicidade em longo prazo.

Cerca de 70% dos pacientes apresentam controle de crises com o tratamento medicamentoso, cuja escolha deve se basear no tipo de crise epiléptica, na tolerabilidade das medicações, nos efeitos adversos, nas comorbidades do paciente e no potencial risco de gravidez.

Para crises focais, a primeira escolha é a carbamazepina (CBZ), preferencialmente na formulação *controlled release* (CR), que pode ser utilizada em somente duas tomadas diárias, além de mais bem tolerada. Todavia, no SUS, distribui-se apenas a formulação simples. Nas crises de início generalizado, a medicação de primeira escolha é o valproato de sódio (VPA), por atuar em diferentes tipos de crises que cursam com início generalizado. A Tabela 78.2 apresenta o tipo de crise e as recomendações para monoterapia inicial.

Quando o único tipo de crise é o de ausência típica, pode-se utilizar a ethosuximida (ETX). A lamotrigina (LTG), o topiramato (TPM) e o levetiracetam (LEV) constituem alternativas de amplo espectro tanto para crises focais quanto generalizadas.

Principais fármacos antiepilepticos

Fenobarbital

Em uso clínico desde 2012, o fenobarbital (PB) atua por ligação ao receptor GABA-A, prolongando a abertura dos canais de cloreto. É metabolizado no fígado, e um quarto da substância é excretado inalterado na urina. Apresenta meia-vida longa de 80 a 100 h, o que possibilita apenas uma tomada ao dia.

O FB está associado a custo baixo, o que facilita a adesão ao tratamento. Trata-se de um potente indutor enzimático do sistema P-450 hepático, reduzindo o nível de outras medicações associadas. Tem frequentes efeitos adversos, como sedação, redução da concentração, depressão e hiperatividade em crianças. É empregado em dose habitual de 100 a 200 mg/dia e apresenta nível sérico de 15 a 40 mg/l.

Na gestação, aumenta o risco de malformações cardíacas e reduz habilidades cognitivas em meninos, não sendo, por isso, recomendado. O uso crônico pode reduzir a densidade óssea e causar contratura de Dupuytren, fibromatose plantar e ombro congelado.

Fenitoína

Em uso clínico desde 1938, a fenitoína (PHT) prolonga o estado inativo dos canais de sódio. Trata-se de um potente indutor enzimático, eficaz em crises focais e tônico-clônicas, mas que pode agravar ausências e mioclonias generalizadas.

Pode ser administrada vias oral e parenteral, apresenta biodisponibilidade reduzida com cálcio, antiácidos e sonda nasogástrica, e tem meia-vida de 10 a 15 h.

A cinética da PHT não é linear, portanto pequenos aumentos da dose podem causar intoxicação (ataxia, disartria, nistagmo e diplopia). Medicamentos capazes de reduzir seu metabolismo incluem amiodarona, fluoxetina, fluvoxamina, isoniazida e alguns antifúngicos.

A fração livre aumenta nas insuficiências renal e hepática, em estados hipoproteicos, na gravidez, no idoso e em medicamentos, como o VPA, que competem pela ligação com as proteínas séricas. Recomendam-se:

- Dose-alvo de 200 a 400 mg
- Faixa terapêutica de 10 a 20 mg/l
- Ataque intravenoso de 15 a 20 mg/kg, bem como velocidade máxima de 50 mg/min em veia calibrosa e não diluído ou diluído em 100 a 200 ml de soro fisiológico (SF) com filtro.

Tabela 78.2 Fármacos antiepilepticos de primeira linha e de uso habitual, conforme o tipo de crises.

Tipo de crise	Fármaco	Dosagem adulto (mg/dia)	Dose inicial e titulação	Efeitos adversos mais comuns	Mecanismo de ação
Focal	Carbamazepina	600 a 1.600	100 mg inicial + 100 mg por 3 dias 3 tomadas	Náuseas, cefaleia, tontura, sedação e cansaço	Bloqueio dos canais de sódio
Generalizada	Valproato de	500 a	250 mg	Ganho de	Bloqueio dos

(homens)	sódio	2.500	inicial + 250 mg/semana 2 tomadas	peso, queda de cabelos e desconforto abdominal	canais de cálcio e de sódio, potencialização do ácido gama-aminobutírico (GABA)
Generalizada (mulheres*)	Levetiracetam	1.000 a 3.000	500 mg 2 vezes/dia Aumentar conforme o tolerado	Sonolência, tontura, astenia, irritabilidade e insônia**	Ligaçāo à proteína SV2A da vesícula sináptica
	Lamotrigina	100 a 400	+ 25 mg/dia durante 2 semanas + 50 mg/dia durante 2 semanas + 100 por dia durante 2 semanas + 100 mg/dia/sem	Tontura, visão turva, diplopia, desequilíbrio, náuseas e vômitos, cefaleia e tremor	Bloqueio dos canais de sódio

* Obs.: o tratamento em mulheres em idade fértil ainda não é bem definido e eventualmente pode contemplar o uso isolado de valproato de sódio em doses baixas ou em associação na ausência de eficácia de outros fármacos e no risco de convulsões. A escolha deve ser individualizada, informada e discutida com a paciente.

** Atenção a alterações psiquiátricas como depressão e ideação suicida.

Devem-se monitorar a pressão arterial e o eletrocardiograma (ECG) pelos riscos de hipotensão e arritmias durante a infusão intravenosa. Nunca utilizar a via intramuscular (IM).

Entre os efeitos adversos, estão hipertrofia gengival, acne, hirsutismo, atrofia cerebelar, redução da densidade óssea, anemia e neuropatia periférica. Costuma ser mais usada na emergência por sua janela terapêutica estreita e efeitos adversos comuns.

Carbamazepina

Eficaz em crises focais e tônico-clônicas, a CBZ é um bloqueador de canal de sódio, com ligação de 75% com as proteínas. Apresenta o metabólito ativo carbamazepina 10,11-epóxido, relacionado com efeitos adversos. Trata-se de um potente induzidor enzimático da CYP3A4, cuja autoindução causa queda nos níveis séricos após 2 a 4 semanas. Pode ter efeito acumulativo com inibidores da CYP3A4, como eritromicina e outros macrolídeos (exceto azitromicina), fluoxetina, propoxifeno e suco de *grapefruit*. Os níveis do epóxido aumentam com VPA.

Recomenda-se iniciar com dose de 100 mg 2 vezes/dia ou 200 mg ao deitar para a formulação CR. Aumentam-se 200 mg a cada 3 dias até atingir 600 a 800 mg/dia (alguns pacientes necessitam de doses de até 1.600 mg/dia). As tomadas devem ocorrer 3 vezes/dia ou, para a formulação CR, 2 vezes/dia. O nível terapêutico precisa ser de 4 a 12 mg/l. Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, cefaleia, tontura, sedação e cansaço e distúrbio cognitivo.

Doses elevadas podem causar intoxicação, com sintomas como turvamento visual, diplopia, nistagmo, ataxia e tremor. Os efeitos em longo prazo incluem redução de densidade óssea, ganho de peso, leucopenia geralmente leve e anemia aplásica rara. Recomendam-se hemograma e testes de função hepática antes de ser iniciada, após 2 a 3 meses, e, depois, a cada 6 a 12 meses. *Rash* é menos comum em comparação a PHT, mas pode ser grave. Importante ressaltar que nenhuma medicação antiepileptica apresentou maior eficácia em crises focais, e a formulação CR tem tolerabilidade semelhante à das novas medicações antiepilepticas, embora apresente efeito induzor enzimático e potencial de interação com outros fármacos.

Oxcarbazepina

Bloqueadora de canais de sódio, a oxcarbazepina (OXC) tem meia-vida de 1 a 3,7 h, e seus derivados enantiômeros ativos de 8 a 10 h. Trata-se de um induzor fraco da CYP3A4 que, em doses altas, reduz a eficácia de contraceptivos orais do mesmo modo que medicamentos induktors. Não apresenta autoindução ou acumulação com inibidores do CYP3A4.

Medicamento eficaz em crises focais, sua dose inicial é de 150 a 300 mg 2 vezes/dia. Habitualmente, utilizam-se 300 mg 2 a 3 vezes/dia, mas a dose pode chegar a 2.400 mg/dia. Para parâmetro, 300 mg de OXC equivalem a 200 mg de CBZ. O nível terapêutico é de 15 a 35 mg/l.

Efeitos adversos incluem sonolência, cefaleia e fadiga. A reação alérgica cruzada com CBZ ocorre em 25% dos pacientes. Recomenda-se uso cuidadoso em idosos e em pacientes que utilizam diuréticos pelo risco de hiponatremia. É considerado um medicamento com maior tolerabilidade quando comparado à CBZ comum.

Ácido valproico/valproato de sódio/divalproato de sódio

O ácido valproico é apresentado em cápsulas de 250 mg, o VPA em comprimidos revestidos de 500 mg e o divalproato de sódio nas formulações de cápsula *sprinkle* (Depakote® *sprinkle*) de 125 mg e em comprimidos revestidos (Depakote® ER) de 500 mg. Estes últimos contam com a apresentação comum e a de liberação estendida CR.

A cápsula de Depakote® *sprinkle* pode ser ingerida inteira ou aberta, e os grânulos colocados em um alimento cremoso, como iogurte ou frutas amassadas. A posologia menor, de 125 mg, é bastante utilizada em crianças ou idosos com dificuldade de deglutição. O Depakote® ER pode ser tomado apenas 1 vez/dia; já as outras apresentações devem ser administradas 2 a 3 vezes/dia.

Na rede pública, estão disponíveis o ácido valproico de 250 mg e o VPA de 500 mg. No Brasil, não há a apresentação intravenosa, e o ácido valproico tem a pior tolerabilidade gástrica.

Essa classe medicamentosa tem múltiplos mecanismos de ação, como potencialização GABA e bloqueio de canais de cálcio e de sódio. Cerca de 90% dos seus metabólitos ativos se liga a proteínas plasmáticas, e a fração livre aumenta com o uso de PHT, que compete pela ligação proteica. A metabolização é hepática, e a meia-vida de 13 a 16 h.

Esses medicamentos são potentes inibidores enzimáticos e reduzem o *clearance* de medicações como PB, LTG e CBZ epóxido. Apresentam amplo espectro de ação e são considerados a medicação antiepileptica mais eficaz em epilepsias generalizadas, controlando os vários tipos de crises naquelas generalizadas genéticas: ausências, mioclônias e crises tônico-clônicas-generalizadas.

A dose inicial é de 250 mg 2 vezes/dia e de 500 mg ao deitar para a apresentação CR, com dose-alvo de 500 a 3.000 mg/dia. Na conversão para a apresentação CR, geralmente a dose necessária é cerca de 1,5 vez a dose da apresentação regular.

Esses medicamentos devem ser evitados em mulheres em idade fértil por apresentarem maior risco de teratogenicidade, principalmente em relação às malformações do tubo neural, além de serem associados a distúrbios de aprendizado e de autismo na prole de mulheres que os usam durante a gestação.

Efeitos adversos comuns abrangem anorexia, náuseas e vômitos, diarreia, fadiga, sonolência, tremor, ganho de peso, perda de cabelo, edema periférico, trombocitopenia, ovário policístico, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia e resistência à insulina. Devem ser monitorados as enzimas hepáticas e o nível de amônia. Hepatotoxicidade grave pode ocorrer principalmente em crianças abaixo de 2 anos e causar, raramente, pancreatite. Esses medicamentos são mais utilizados nas epilepsias generalizadas em homens.

Etosuximida

Bloqueadora das correntes de cálcio tipo T, a ETX é metabolizada no fígado com meia-vida de 30 a 60 h, embora seja eficaz apenas em crises de ausência. Em crianças de 3 a 6 anos, recomenda-se iniciar com 250 mg e, naquelas com mais 6 anos, utilizar 250 mg 2 vezes/dia. Em ambos os casos, aumentar 250 mg/semana, com dose-alvo de até 1.500 mg divididos em 3 tomadas. Efeitos adversos incluem náuseas, vômito, anorexia, diarreia, sonolência, tontura, fadiga, ataxia e alterações comportamentais.

Benzodiazepínicos | Clobazam e clonazepam

Atuam pela ligação com o receptor GABA-A e apresentam alta ligação proteica.

O clobazam (CLB) é convertido em N-desmetilclobazam, um metabólito ativo. Costuma ser usado como terapia adjuntiva e, também, na síndrome de Lennox-Gastaut. A tolerância usual com os benzodiazepínicos parece menor quando se utiliza o CLB.

Já o clonazepam (CNZ) é útil nas crises mioclônicas e de ausência e, também, como adjuntivo.

A dose-alvo habitual de CLB é de 10 a 40 mg/dia e a de CNZ, de 2 a 4 mg/dia.

Lamotrigina

Bloqueadora de canal de sódio, a LTG tem baixa ligação proteica e é metabolizada no fígado por glicuronidação. Tem meia-vida de 24 h, que dobra com o uso de VPA e se reduz à metade com indutores enzimáticos. Aumenta o *clearance* de anticoncepcionais orais.

A LTG tem amplo espectro em crises focais e generalizadas, mas pode agravar crises mioclônicas. A titulação deve ser lenta para evitar rash cutâneo, principalmente se associada ao VPA. A dose-alvo é de 100 a 400 mg/dia.

Apresenta eficácia menor que o VPA na epilepsia generalizada genética e que a ETX nas crises de ausência, porém melhor tolerabilidade que as medicações antiepilepticas tradicionais, além de representar o fármaco com menor risco de teratogenicidade. A combinação com o VPA pode ser sinérgica.

Topiramato

O TPM apresenta múltiplos mecanismos de ação, como antagonismo de receptores NMDA do tipo AMPA, aumento de atividade GABA, bloqueio de canais de sódio e inibição fraca da anidrase carbônica.

Tem baixa ligação proteica, é eliminado de modo inalterado na urina (70% do fármaco) e sua meia-vida é de 21 h.

Trata-se de um indutor leve do CYP3A4, reduzindo a eficácia de anticoncepcionais em doses superiores a 200 mg. Tem amplo espectro de ação em crises focais e generalizadas, exceto em crises de ausência. A dose inicial recomendada é de 25 mg/dia, aumentando-se 25 mg a cada semana até 100 mg/dia, divididos em 2 tomadas. Pode ser necessário aumentar até 400 mg/dia. É pouco tolerado por causar efeitos cognitivos de alentecimento do raciocínio, distúrbio de função executiva, dificuldade de encontrar palavras e redução de fluência verbal.

Calculose renal pode ocorrer em 1,5% dos pacientes, além de perda de apetite e de peso. Parestesias de mãos e pés costumam ser sintomas transitórios. Outros efeitos, como oligo-hidrose, hipotermia e acidose metabólica, são mais comuns em crianças. Pode induzir malformações fetais (cerca de 4% das gestações), principalmente fendas palatinas. Atualmente, seu uso é limitado pelos efeitos cognitivos frequentes, sendo mais utilizado quando há comorbidades, como cefaleia e obesidade. Serve como terapia adjuntiva em epilepsias focais e generalizadas particularmente na síndrome de Lennox-Gastaut.

Levetiracetam

Disponível no mercado brasileiro nas apresentações orais de 250 e 750 mg, e com aprovação no SUS para uso em epilepsia mioclonica juvenil, atua por meio da ligação à proteína sináptica SV2-A, o que parece resultar na redução da liberação de neurotransmissores na fenda sináptica. Tem amplo espectro de ação e evidência classe I para crises mioclonicas. Iniciá-lo com 500 mg 2 vezes/dia. A dose pode ser aumentada para até 3.000 mg.

Aprovado para uso em monoterapia na Europa e como adjuntivo pela Food and Drug Administration (FDA). Tem excelente tolerabilidade e não apresenta interações significativas com outras medicações, mas se deve atentar para alterações comportamentais associadas, como irritabilidade, insônia, depressão e ideação suicida.

Lacosamida

Disponível no mercado brasileiro, mas indisponível na rede pública atualmente, aumenta a inativação lenta dos canais de sódio, tem pouca ligação proteica e é útil em crises focais.

A dose inicial recomendada é de 100 mg/dia. Após 1 semana, aumentar para 100 mg 2 vezes/dia. A dose necessária pode ser de 200 a 400 mg/dia. Os efeitos adversos mais comuns são tontura, cefaleia, fadiga e sedação, principalmente em associação a outros bloqueadores de canais de sódio. Pode provocar alargamento do intervalo PR dose-dependente, potencialmente significativo do ponto de vista clínico em indivíduos com alterações da condução. Costuma ser utilizado em monoterapia ou associação nas crises focais. A formulação intravenosa pode ser utilizada para tratar estado de mal epiléptico.

Vigabatrina

Inibidor irreversível da GABA transaminase, não se liga às proteínas proteicas e é eliminada inalterada na urina. Tem meia-vida de 10,5 h em adultos e 5 a 6 h em crianças, mas o efeito ultrapassa a presença no soro. É eficaz em crises focais e em espasmos epilépticos principalmente quando associados à esclerose tuberosa. A dose inicial em adultos é de 500 mg 2 vezes/dia, aumentando-se 500 mg/semana até 1,5 g 2 vezes/dia. Os efeitos adversos comuns são sedação, tontura, fadiga e ataxia, e o mais temido consiste na redução concêntrica do campo visual por toxicidade à retina (em 30 a 40% dos indivíduos), cujo risco aumenta com a dose e a duração do uso. Deve-se avaliar o campo visual a cada 3 meses.

Canabidiol

Comercializado nos EUA desde novembro de 2018, trata-se de um canabinoide sem propriedades psicoativas. Os mecanismos de ação são desconhecidos, mas o medicamento pode aumentar a atividade GABA. A biodisponibilidade aumenta por refeições ricas em gordura, e o canabidiol é convertido no fígado em metabólitos ativos e inativos. Interage com várias medicações antiepilepticas, principalmente com CLB, aumentando o seu metabólito ativo.

A dose recomendada é de 5 mg/kg/dia em duas tomadas, na primeira semana, seguida de 10 mg/kg/dia, ao longo do tratamento. Efeitos adversos mais comuns incluem sedação, fadiga, redução de apetite e diarreia. Pode provocar aumento de enzimas hepáticas. Monitorar enzimas hepáticas e bilirrubinas antes e depois da introdução e com 1, 3 e 6 meses de uso. É indicado nas síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet, em pacientes com mais de 2 anos de idade.

EPILEPSIA REFRATÁRIA

Um estudo clássico demonstrou que 47% dos pacientes que ficaram livres de crises alcançaram esse objetivo usando a primeira medicação antiepileptica prescrita, 11%, a segunda medicação antiepileptica, e cerca de 3%, a terceira, o que originou o conceito de epilepsia refratária, ou seja, aquela que não é controlada após a administração de dois desse tipo de fármaco.

A medicação antiepileptica deve ser apropriada para o tipo de crise, tolerada e adequadamente tomada pelo paciente. Idealmente, esses casos devem ser referidos a centros especializados que dispõem de recursos e profissionais de múltiplas áreas com expertise em fornecer cuidados de alta complexidade.

Os tratamentos disponibilizados para esses casos são cirurgia resseciva e desconectiva, dietas especiais, como cetogênica e Atkins, e neuromodulação por estimulador do nervo vago e estimulador cerebral profundo.

BIBLIOGRAFIA

- Abou-Khalil BW, Bassel D, Abou-Khalil W, Abou-Khalil D. Update in Antiepileptic Drugs. Vol. 25, CONTINUUM (MINNEAP MINN). 2019.
- Fisher RS, Beghi E, Berg A, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* [Internet]. 2005;46(10):1698-9; author reply 1701-2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16190948>.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
- Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, Hauser WA. Is a first symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009;50(5):1102-8.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2002;342(5):314-9.
- Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Medical Journal of Australia*. 2018;208:226-33.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Zeitschrift fur Epileptol.* 2018;31(4):296-306.
Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019;393:689-701.

Lícia A. Araújo • Luana Belmonte Kim •
Adriana Rosa Lovisotto Cristante

INTRODUÇÃO

A lesão medular (LM) pode ser dividida em etiologia de ordem traumática e não traumática. Mesmo na falta de estatísticas nacionais, há consenso na literatura de que as causas traumáticas representam a maioria dos casos, podendo ser consequência de ferimento por arma de fogo, acidentes de trânsito, queda, mergulhos em águas rasas, ferimento por arma branca etc.

Do ponto de vista clínico, é importante salientar as afecções não traumáticas que cursam com LM, sendo elas de causa infecciosa (p. ex., mal de Pott), neoplásica (primárias ou metastáticas), metabólica (p. ex., deficiência da vitamina B₁₂), inflamatória (p. ex., mielite transversa, doenças neurodegenerativas – como a neuromielite óptica), por degeneração da coluna (estenose do canal vertebral, principalmente em idosos) e por distúrbios vasculares (p. ex., malformação arteriovenosa, aneurismas dissecantes de aorta, entre outros).

AVALIAÇÃO

A evolução da LM se caracteriza por fases clínicas – quando instalada abruptamente (p. ex., trauma raquimedular), a fase aguda é definida como choque medular e define-se por paralisia flácida, arreflexia e anestesia abaixo do nível da lesão, durando de dias a semanas. O que marca seu término é o retorno do reflexo bulbo cavernoso, exceto em lesões de motoneurônio inferior, como lesões de cone medular ou cauda equina. Após essa fase, pode-se avaliar o prognóstico de evolução da lesão pela escala internacional da American Spinal Injury Association (ASIA), a qual padronizou a classificação de nível e grau de lesão a partir de músculos-chave para determinar o nível motor e pontos-chave sensitivos para delimitar o nível sensitivo. Assim que definido o nível da lesão, ela pode ser classificada em graus (completa a incompleta), conforme a Tabela 79.1.

A avaliação do tipo de LM (nível e grau) mostra-se importante para determinar as repercussões clínicas e o prognóstico funcional de reabilitação.

É importante salientar que lesões medulares que se instalam de maneira progressiva não têm fase de choque medular e os déficits motores, sensitivos ou autonômicos se apresentam gradualmente.

COMPLICAÇÕES

A LM produz uma ampla variedade de alterações fisiológicas, que, com os déficits neurológicos, podem resultar em complicações que impactam na funcionalidade e na qualidade de vida dos pacientes. A seguir, serão listados os principais sistemas acometidos.

Tabela 79.1 Classificação da American Spinal Injury Association.

A (completa): ausência de função motora voluntária e/ou sensitiva abaixo do nível da lesão, incluindo segmentos sacrais

B (incompleta): função sensorial preservada abaixo do nível neurológico e incluindo segmentos sacrais. Sem função motora voluntária

C (incompleta): função sensorial e motora abaixo do nível da lesão, incluindo segmentos sacrais e maioria dos músculos-chave abaixo do nível da lesão tem força muscular < 3

D (incompleta): função sensorial e motora abaixo do nível da lesão, incluindo segmentos sacrais e maioria dos músculos-chave abaixo do nível da lesão tem

força muscular ≥ 3

E (normal): funções motora e sensitiva preservadas

Complicações cardiopulmonares e autonômicas

LM altas afetam os músculos respiratórios. A gravidade da insuficiência ventilatória e a necessidade de ventilação assistida dependem do nível e do grau da LM. Lesões completas acima de C4 causam dano no nervo frênico, exigindo ventilação assistida. Os pacientes tetraplégicos abaixo de C4 e paraplégicos altos costumam cursar com disfunção da musculatura intercostal, condição que leva a uma alteração ventilatória restritiva, com maior risco de pneumonia, insuficiência respiratória (sugere-se avaliação de fisioterapia respiratória e, se necessário, acompanhamento com o pneumologista).

A trombose venosa profunda e a embolia pulmonar são complicações mais prevalentes em pacientes agudos, mas também podem acontecer nos crônicos (pelo risco aumentado decorrente de imobilismo e estase venosa). Nem sempre os sintomas apresentam-se da maneira clássica, e o médico precisa estar atento à anamnese e ao exame físico do paciente (p. ex., alerta para edema assimétrico de membros e queixas respiratórias). Nos pacientes agudos, medidas preventivas, como trocas posturais, uso de meias elásticas de média compressão e introdução de anticoagulante profilático (p. ex., heparina de baixo peso molecular), devem ser cogitadas, além de uma conduta individualizada para cada paciente.

A hipotensão ortostática constitui uma intercorrência comum principalmente em tetraplégicos e paraplégicos mais altos (geralmente, lesões acima de T6). Costuma acontecer nos primeiros meses pós-lesão quando o paciente começa a fazer trocas posturais e pode ser explicada pela diminuição do retorno venoso, em razão do imobilismo e da menor ação do tônus simpático sobre o aumento da resistência vascular periférica. Está associada a tontura, náuseas, palidez, borramento visual, zumbido e pode promover síncope. Para evitá-la, sugerem-se elevação gradual de tronco, elevação de membros inferiores, uso de meias elásticas de média compressão, ingesta hídrica adequada e, quando necessário, cadeira de rodas com encosto reclinável.

Nos pacientes crônicos, a literatura indica risco cardiovascular aumentado. A prevalência de doença arterial coronariana é 3 a 10 vezes maior em comparação à população geral. Em virtude do imobilismo, esses pacientes apresentam maior risco para doenças metabólicas, como dislipidemia e diabetes, portanto devem ser rastreados quanto ao controle da pressão arterial e a exames séricos de rotina. Lesões acima de T5 podem levar a apresentações atípicas de isquemia cardíaca, como alterações na espasticidade, em vez de dor torácica típica.

A disreflexia autonômica, também denominada crise autonômica hipertensiva, consiste na perda de respostas autonômicas coordenadas às demandas de frequência cardíaca e tônus vascular. Surge em pacientes com lesões acima de T6 e é desencadeada por estímulos nociceptivos abaixo do nível da lesão, como distensão vesical e constipação intestinal (causas mais comuns), úlceras por pressão, complicações urológicas (infecção urinária e cálculos vesicais), órteses ou acessórios apertados, ato sexual etc. Caracteriza-se clinicamente como com sudorese, taquicardia seguida de bradicardia, rash cutâneo (acima do nível da lesão), cefaleia e congestão nasal, além do pico pressórico.

Lesões abaixo de T6 não produzem essa complicaçāo porque a inervação esplâncnica está intacta permitindo a dilatação compensatória do leito vascular.

Após identificada, a primeira medida refere-se à *retirada imediata* do fator desencadeante (p. ex., esvaziamento vesical). Raramente é necessário uso de medicação. Quando da necessidade de tratamento farmacológico, nos casos refratários, recomenda-se o uso de anti-hipertensivo (p. ex., nifedipino), evitando-se diuréticos e vasodilatadores potentes.

Complicações urinárias

A LM pode interferir nas duas principais funções da bexiga: armazenamento e esvaziamento vesical resultando em uma disfunção chamada bexiga neurogênica. Lesões acima do cone medular cursam com hiper-reflexia da musculatura detrusora, associada ou não ao dissinergismo do esfínter vesical. Quando ocorre dissinergismo, há maior risco de refluxo vesicoureteral e uretero-hidronefrose. Já lesões de cone medular ou cauda equina (neurônio motor inferior) cursam com bexiga arreflexa.

As infecções urinárias são bastante prevalentes nesses pacientes, mas deve-se fazer o diagnóstico diferencial com as bacteriúrias assintomáticas (como colonização). A infecção pode apresentar-se clinicamente com alterações de aspecto da urina (cor e odor), alteração no ritmo do esvaziamento vesical (aumento da frequência de perdas), aumento da espasticidade, disreflexia autonômica, queda do estado geral e cursar ou não com febre (a ocorrência de febre pode estar associada a infecções mais graves, por exemplo, pielonefrite). Ao quadro clínico, complementa-se a investigação com exame de urina 1, urocultura com antibiograma e, quando necessário, exames séricos e de imagem.

A complicação mais temida é a insuficiência renal, o que torna de suma importância a avaliação urológica com acompanhamento regular para todos os pacientes com LM. Complicações como refluxo vesicoureteral, hidronefrose e nefrolitíase podem ser assintomáticas. Desse modo, exames complementares (função renal sérica e ultrassonografia renal de rotina, estudo urodinâmico quando necessário) devem ser feitos

periodicamente e avaliados por especialista. Além disso, pacientes com LM crônica têm risco aumentado de apresentar tumor de bexiga.

Os objetivos do tratamento da bexiga neurogênica consistem em preservar a função renal e garantir a eliminação da urina em horários regulares e socialmente aceitáveis, evitando altas pressões vesicais, retenção, incontinência e infecção urinária. De acordo com o quadro clínico e os exames complementares, define-se qual o melhor método de esvaziamento vesical para cada caso. Na maioria dos pacientes, está indicado o cateterismo vesical intermitente (CI), com intervalos de 4 a 6 h. Em outros casos, podem ser indicadas outras manobras de esvaziamento, como sondagem vesical de demora (pacientes agudos com instabilidade hemodinâmica, pacientes com múltiplas úlceras por pressão em região pélvica ou em alguns casos de hidronefrose, conforme indicação do urologista), massagem suprapúbica, Credé e/ou manobra de Valsalva.

Somado às técnicas expostas anteriormente e guiado por estudo urodinâmico, pode-se lançar mão de terapia farmacológica – anticolinérgicos (oxibutinina, tolterodina), alfa-adrenérgicos (prazosina, terazosina) e antidepressivos tricíclicos (imipramina).

A maioria dos pacientes com bexiga hiper-reflexa é tratada com uma combinação de CI e medicamentos anticolinérgicos orais.

Complicações gastrintestinais

A LM também causa alterações no funcionamento do trato gastrintestinal, sendo possíveis dois padrões de disfunção intestinal. Nas lesões do motoneurônio superior (acima do cone medular), há espasticidade da musculatura pélvica e do esfínter anal externo e alentecimento do peristaltismo do intestino grosso, sendo comum a queixa de obstipação.

Lesões de motoneurônio inferior acarretam diminuição do tônus esfínteriano levando à incontinência frequente. Na fase de choque medular, pode ocorrer íleo paralítico ou adinâmico, que provoca distensão abdominal.

Dessa forma, na fase crônica, o tratamento baseia-se nas orientações de medidas laxativas – dieta rica em fibras e líquido, massagem abdominal (se necessário), uso de laxantes suaves, supositórios e toque retal manual com luva glicerinada. Associado a isso, manter rotina de alimentação em horários regulares com observação do hábito intestinal, visando a evacuações regulares com fezes de boa consistência.

Deve-se observar e, quando possível, substituir o uso de medicações que potencializam a obstipação intestinal.

Disfunção sexual

Ainda, a LM pode interferir na função sexual. No sexo masculino, a repercussão depende do nível e do grau de lesão, com possibilidade de haver disfunção erétil e alteração na fertilidade. Existem tratamentos específicos à disposição para ambas as questões citadas, com equipe especializada: urologista e suporte psicoterapêutico.

Já no sexo feminino, podem ocorrer amenorreia temporária (4 a 6 meses após a lesão) e galactorreia, depois da fase aguda em 50% das mulheres. No entanto, não há prejuízo na fertilidade. A paciente deve ser orientada a manter acompanhamento ginecológico periódico, com exames preventivos de rotina, além de orientação quanto à possibilidade de gestação, necessidade de planejamento e acompanhamento médico minucioso, para rever uso de medicações e avaliar eventuais comorbidades (p. ex., infecção urinária etc.).

Complicações musculoesqueléticas

As deformidades são complicações muito comuns em pacientes com LM, resultantes tanto da imobilidade quanto da espasticidade (quando presente). Desde a fase aguda, deve-se atentar para a amplitude de movimento articular de membros superiores e inferiores em tetraplégicos e membros inferiores em paraplégicos.

Para evitar tal complicaçāo, institui-se cinesioterapia diária constituindo-se de alongamentos suaves (a fim de manter a amplitude de movimento), uso de órteses de posicionamento, fortalecimento de musculatura residual, treino de trocas posturais e, quando indicado, ortostatismo inicialmente gradativo em prancha ortostática e, depois, em stand in table ou com órteses.

Tratamentos mais invasivos podem ser necessários quando de uma espasticidade intensa, podendo-se lançar mão de medicações miorrelaxantes de ação central (p. ex., baclofeno, diazepam), bloqueios neurolíticos com fenol 5% ou bloqueios musculares com aplicação de toxina botulínica tipo A. Contraturas estabelecidas podem exigir tratamento cirúrgico.

Em virtude das transferências e do manejo de cadeiras de rodas, os membros superiores são usados excessivamente, motivo pelo qual esses pacientes apresentam maior prevalência de lesões em ombros, síndrome do túnel do carpo, bursite e osteoartrite. Programas de exercícios específicos para minimizar lesões e preservar a função articular podem ser úteis, assim como o uso de cadeiras de rodas sob medida e orientações ergonômicas.

A ossificação heterotópica consiste na neoformação óssea em tecidos moles, geralmente adjacentes a grandes articulações (as articulações mais acometidas são quadris, seguidas de joelhos, ombros e cotovelos).

Sua fisiopatologia ainda não está completamente esclarecida. Geralmente, ocorre no primeiro ano pós-LM em aproximadamente 10 a 40% dessa população. O quadro clínico apresenta-se inicialmente como flogose periarticular, restrição da amplitude de movimento e febre (sugerindo-se fazer diagnóstico diferencial com trombose venosa profunda e celulite), evoluindo depois com restrição do arco de movimento articular acometido. O diagnóstico da ossificação heterotópica baseia-se no quadro clínico, na dosagem sérica de fosfatase alcalina e em exames de imagem.

O exame considerado padrão-ouro é a cintilografia óssea com tecnécio em três fases. No entanto, na prática clínica, dispõe-se com mais frequência de ultrassonografia (examinador-dependente, confirma se há cristais minerais no tecido periarticular) e radiografia simples (visualizam-se inicialmente imagens algodonosas e, posteriormente, osso semelhante ao normal, periarticular). Já a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética são empregadas apenas quando está indicada cirurgia.

O tratamento vai desde o medicamentoso, com anti-inflamatório não hormonal ou radioterapia em dose anti-inflamatória na ossificação heterotópica incipiente ou imatura, até cirurgia ortopédica, nos casos com ossificação madura que tenham evoluído com grave restrição do movimento articular promovendo incapacidade funcional.

Na LM, a fisiopatologia da osteoporose ainda não está completamente elucidada. A osteoporose pode afetar os ossos abaixo do nível da lesão aumentando o risco de fraturas dos membros inferiores. Com o tempo, os pacientes desenvolvem um padrão específico de anormalidades ósseas, com perda acentuada da densidade óssea na tíbia proximal e no fêmur em relação à coluna. Essa discrepância pode ser explicada pela descarga de peso na coluna durante o uso de cadeira de rodas, mas ainda compreende objeto de estudo.

Ainda não há consenso na literatura quanto ao tratamento da osteoporose na LM. Estudos mais recentes mostram que tratamento com bifosfonatos, como pamidronato e alendronato, demonstrou atenuar a perda óssea em pacientes com LM. Sugere-se avaliar o perfil do metabolismo ósseo com paratormônio (PTH), cálcio, fosforo e vitamina D e densitometria. Como o tratamento é controverso, sugere-se defini-lo individualizando cada caso. Durante a reabilitação, o paciente deve ser bem orientado/treinado, visando a prevenir possíveis quedas e fraturas.

CUIDADOS COM A PELE

As úlceras por pressão são complicações prevalentes e de alta morbidade. Os locais de maior frequência de acometimento são o ísquio (31%), o trocanter (26%) e o sacro (18%), salientando-se que locais com a sensibilidade diminuída são suscetíveis à ocorrência de lesões.

As estratégias de prevenção consistem em manter um bom estado nutricional e hidratação, examinar a pele em áreas vulneráveis diariamente, evitar imobilidade (sugerem-se trocas posturais a cada 2 h), além de serem preconizados, quando sentados, almofadas e manobras de alívio de pressão, roupas, calçados e órteses sempre bem acoplados e confortáveis. O diagnóstico da úlcera deve ser avaliado por profissionais especializados (enfermagem, nutricionista, médico fisiatra, clínico e cirurgião plástico), cuja conduta pode ser desde o tratamento conservador com curativos e orientações nutricionais até eventual cirurgia plástica (p. ex., retalho miocutâneo).

Quando atingem estágios mais profundos, podem predispor a osteomielite e desnutrição grave, comprometendo a estabilidade clínica do paciente. Nesses casos, pode ser necessária internação com acompanhamento multidisciplinar.

SÍNDROMES DOLOROSAS

Na LM, pode-se classificar a dor da seguinte maneira:

- Dor acima da lesão: pode ser nociceptiva (p. ex., lesões musculoesqueléticas e de manguito rotador); referida (p. ex., em paraplégicos altos, dor no ombro D pode ser manifestação de quadro de cólica biliar ou colecistite aguda); e neuropática (p. ex., síndrome do túnel do carpo)
- Dor no nível de lesão: mais comum se tratar de dor neuropática
- Dor abaixo do nível da lesão: mais comuns dores tipo neuropática, mas também pesquisar dores de origem nociceptiva, como a musculoesquelética em pacientes com sensibilidade preservada.

A depender da causa e do tipo da dor, proceder ao tratamento adequado – medicamentoso, medidas de reabilitação, terapia cognitivo-comportamental e específico para a causa nociceptiva (p. ex., cirurgia para cálculo biliar).

Em suma, não se pode perder de vista que um programa de reabilitação é fundamental para o tratamento, a orientação e a readaptação familiar e social dos pacientes que sofreram LM. O programa de reabilitação é encabeçado pelo médico fisiatra com uma equipe multiprofissional (fisioterapeuta, psicólogo, terapeuta ocupacional, assistente social, ortesista) e médicos-assistentes (urologista, cirurgião plástico, ortopedista).

BIBLIOGRAFIA

Abrams GM, Wasaka M. Chronic complications of spinal cord injury and disease. UpToDate. 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-complications-of-spinal-cord-injury-and-disease?>

search=SPINAL%20CORD%20INJURY&source=
search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3. Acesso em: 1 dez. 2018.
Chamliam TR. Medicina física e reabilitação. v. 1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
Greve JMD. Tratado de medicina de reabilitação. v. 1. São Paulo: Roca; 2007.
Saulino MF. Rehabilitation of persons with spinal cord injuries Medscape. 2017. Disponível em:
<https://emedicine.medscape.com/article/1265209-overview#a6>. Acesso em: 01 dez. 2018.

*Luiz Henrique Libardi Silva • Bruno de Mattos Lombardi Badia •
Mario Teruo Yanaglura • Vladimir Bacca V.R. Pinto*

INTRODUÇÃO

As neuropatias periféricas representam um grupo de doenças extremamente amplo e heterogêneo, no qual o acometimento do sistema nervoso periférico pode constituir o sintoma-guia da investigação diagnóstica (doença primariamente do nervo), uma apresentação clínica de uma doença ou síndrome mais ampla, assim como também pode ser uma consequência de efeitos tóxicos ou metabólicos (medicações, deficiência vitamínicas, álcool etc.). Podem ser divididas conforme:

- Instalação da enfermidade: déficit neurológico, apresentação clínica, tamanho e acometimento das fibras nervosas envolvidas
- Padrão: neurofisiológico axonal ou desmielinizante
- Etiologia: hereditária ou adquirida.

A apresentação clínica com o comprometimento de um nervo específico (radial, mediano, facial) de maneira isolada, com o prejuízo da função daquele nervo (fraqueza, formigamento, hipoestesia) denomina-se mononeuropatia, ao passo que a repetição desse fenômeno, de acometimento isolado de nervos específicos, comprometendo suas funções, de forma aditiva, em territórios distintos, é chamada mononeurite múltipla. É possível, ainda, presenciar quadros nos quais a clínica é de alteração de força ou sensibilidade, simétrica (acometendo igualmente os membros inferiores e/ou superiores), progressiva (tamanho-dependente, classicamente acometendo de distal para proximal), denominadas polineuropatias periféricas.

No escopo deste texto, não serão abordadas as radiculopatias, as plexopatias e as ganglionopatias.

NERVOS E TIPOS DE FIBRAS

A velocidade e a progressão da doença dependerão dos nervos acometidos e das fibras envolvidas no processo, desde o acometimento dos nervos cranianos até os nervos espinais, apresentando alterações motoras, de reflexo, autonômicas e sensitivas.

As fibras podem ser divididas em mielínicas e amielínicas, sendo as mielínicas mais grossas e mais rápidas (pela condução saltitante do potencial).

As fibras do tipo A são grossas, mielinizadas, com alta velocidade de condução e dividem-se, em ordem decrescente de espessura, em:

- Alfa: motor, sensibilidade tátil e proprioceptiva
- Beta: sensibilidade tátil e térmica
- Gama: sensibilidade tátil e térmica
- Delta: sensibilidade dolorosa.

As fibras do tipo B são pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo. Já as fibras do tipo C são amielínicas de baixa velocidade de condução (sensibilidade dolorosa).

ETIOLOGIA

As neuropatias são divididas em:

- Adquiridas (90 a 75% dos casos)
 - Inflamatórias autoimunes (idiopáticas, paraneoplásicas, doenças sistêmicas)
 - Infecciosas
 - Granulomatosas
 - Tóxicas (incluindo medicamentosas)
 - Neoplásicas
 - Metabólicas (incluindo endocrinopatias e carenciais)

- Traumáticas
 - Degenerativas
- Hereditárias (10 a 25% dos casos)
- Doença de Charcot-Marie-Tooth
 - Neuropatia hereditária com suscetibilidade à paralisia por pressão
 - Amiotrofia neurálgica hereditária
 - Neuropatia sensitiva e autonômica hereditária
 - Neuropatias hereditárias motoras distais
 - Polineuropatia amiloidótica familiar
 - Outras: doença de Fabry e porfiria (além de outros erros inatos e do contexto de ataxias hereditárias e paraparesias hereditárias).

Neuropatias adquiridas

Inflamatórias autoimunes

Pode-se ter desde vasculites primárias do nervo periférico até vasculites secundárias a doenças sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico, doença de Sjögren, artrite reumatoide, poliarterite nodosa, doença celíaca e polineuropatia associada à doença renal (urêmica).

Apresenta quadros paraneoplásicos, nos quais o acometimento da doença é mediado por autoanticorpos que atacam as fibras nervosas (ou seja, sem se dar por compressão tumoral, metástases, desnutrição), e essas síndromes podem se manifestar até 5 anos antes do aparecimento do tumor. Como exemplos, têm-se o anti-Hu, o anti-CV2 e o anti-PCA-2, associados ao câncer de pulmão de pequenas células.

Exemplos de doenças sistêmicas com polineuropatia imunomedida incluem síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína monoclonal, alterações de pele e polineuropatia associada à gamopatia monoclonal de significado indeterminado, além da polineuropatia crônica inflamatória desmielinizante (CIDP) e suas variantes.

Infeciosas

Os quadros infecciosos podem ser muito comuns, de acordo com os fatores epidemiológicos de algumas regiões (como os socioeconômicos), a exemplo da hanseníase em países como a Índia e o Brasil, onde ainda há alta prevalência da doença, sendo importante considerar essa causa sempre que apresentado quadro de mononeurite ou mononeurite múltipla com espessamento de nervo (com ou sem acometimento de pele).

Com o aumento da incidência e da sobrevida dos pacientes com HIV, tornam-se cada vez mais frequentes os quadros de polineuropatia aguda na soroconversão do HIV, assim como a polineuropatia associada à infecção crônica do vírus, correlacionando-se com o tempo de evolução da doença, o grau de imunossupressão e o uso de medicações associadas para o tratamento do HIV e de doenças oportunistas. É preciso sempre expandir o leque de diagnósticos diferenciais, devendo o diagnóstico de polineuropatia pelo HIV ser de exclusão, após descartar infecções oportunistas, neoplasias e quadros paraneoplásicas.

Lembrar que a sífilis e a infecção pelo CMV (associada ou não ao HIV) podem causar quadros de mielopoliradiculite. Em momentos de difícil diagnóstico diferencial, deve-se atentar a quadro de viagens, podendo-se cogitar doença de Lyme.

Granulomatosas

Diversos pacientes dos grupos de polineuropatias podem ter classificações sobrepostas ou quadros associados. Pensando nas doenças granulomatosas, deve-se lembrar de doenças autoimunes sistêmicas e quadros infecciosos, como sarcoidose, poliangite com granulomatose eosinofílica, poliangite com granulomatose e tuberculose (acometimento de múltiplos nervos cranianos).

Tóxicas (incluindo medicamentosas)

Os quadros tóxicos estão relacionados com a exposição de agentes externos, estando o aumento do tempo exposto à substância relacionado com a progressão e a piora dos sintomas. A suspensão do agente causal pode cessar a evolução da doença e causar recuperação parcial ou total do quadro clínico. Os quadros podem ser agudos, subagudos e crônicos.

A polineuropatia associada ao álcool resulta tanto do efeito tóxico direto do álcool nos neurônios quanto das deficiências vitamínicas associadas (lembre-se sempre da tiamina). Pode também decorrer de outras intoxicações, como metais pesados (chumbo) e agrotóxicos (organofosforados).

Exposição a quimioterápicos, como taxol, cisplatina e alcaloides de vinca, pode causar quadros graves de polineuropatia, com ou sem recuperação completa após o término do tratamento.

Diversas medicações estão associadas ao desenvolvimento de polineuropatias – antibióticos (dapsona, metronidazol, isoniazida, nitrofurantoína, quinolonas), amiodarona, antierretrovirais, fenitoína, colchicina e infliximabe.

Neoplásicas

Decorrem de neoplasias compressivas intra e extra-axiais, como schwannoma e neurinoma do acústico, bem como da disseminação de doenças neoplásicas pelos nervos, como no caso das doenças linfoproliferativas, que causam invasão e disseminação pelos nervos.

Metabólicas (inclusive endocrinopatias e carenciais)

Diversas doenças endocrinológicas podem promover alterações nos nervos, mas nenhuma delas tem a importância do diabetes melito. Trata-se da principal causa de polineuropatia (dentro das etiologias definidas) tanto pela prevalência da doença na população geral quanto pela falta de tratamento e controle adequado dos pacientes.

O diabetes pode causar todos os tipos de alterações – mononeuropatia, mononeuropatia múltipla, polineuropatia, amiotrofia diabética, neuropatia autonômica, neuropatia de nervos cranianos e até mesmo uma vasculite primária no nervo.

O mecanismo patológico é extremamente complexo, envolvendo componentes metabólicos, o que promove um ambiente pró-inflamatório capaz de causar vasculite do *vasa nervorum* e, por fim, isquemias nos nervos.

Deficiências de vitaminas estão amplamente associadas a polineuropatias, com ou sem outros comprometimentos neurológicos associados. Por exemplo, a deficiência de B₁₂ (com ou sem deficiência de folato) apresenta, além de quadros neurológicos, anemia megaloblástica e alterações gastrintestinais. Outras vitaminas lipossolúveis implicadas na gênese das polineuropatias são: B1 (tiamina), B6 (piridoxina) e C (ácido ascórbico).

Traumáticas

Quadros associados a acidentes com compressão ou dissecção do nervo, sendo necessário tratamento rápido e, muitas vezes, cirúrgico.

Degenerativas

Quadros degenerativos muitas vezes associados à compressão crônicas dos nervos, por espessamento e/ou hipertrofia de tecidos adjacentes, presentes em pacientes que fazem atividades crônicas e repetitivas (associados ao trabalho ou a atletas), como compressão cubital (do nervo ulnar), compressão tarsal (do nervo tibial) e a síndrome do túnel do carpo (compressão do nervo mediano).

Sem dúvidas, representam as mononeuropatias mais comuns e importantes da prática clínica, cujos sintomas incluem dor e formigamento no território do nervo mediano (nos três primeiros dedos e na porção radial do quarto dedo), desencadeados por atividades diárias que causam a flexão ou a extensão do punho. Se não tratadas, podem levar à perda de sensibilidade mantida e a déficits motores na mão.

Hereditárias

Causas mais raras e de diagnóstico mais complexos, algumas estão associadas a alterações de outros sistemas, como pele, rins, coração e retina. Em geral, apresentam evolução mais lenta, crônica e progressiva. A avaliação da história familiar ganha ainda mais importância nessa condição, pois existem quadros de herança autossômica dominante e recessiva, ligada ao X e ao DNA mitocondrial, além da avaliação da genealogia da família. O exame neurológico complementa informações de outros sistemas, que, quando acometidos, reduzem o número de hipóteses diagnósticas. Para esse grupo de doenças, métodos convencionais, como ressonância, eletroneuromiografia e dosagens enzimáticas, fazem apenas o diagnóstico provável ou possível. O diagnóstico etiológico definitivo apenas é feito a partir de testagem genética correta, solicitada pelo médico-assistente. Nesses casos, muitas vezes, faz-se necessária a avaliação de um especialista neuromuscular.

APRESENTAÇÃO DO QUADRO

Exame neurológico

A avaliação correta e fidedigna do exame neurológico com a clínica do paciente ajudará a diferenciá-lo de outros quadros, como doenças da junção, doenças do neurônio motor, miopatias distais e síndromes medulares.

Deve-se lembrar de que o exame clínico sempre precisa ser realizado, pois é essencial para determinar o acometimento de outros sistemas capazes de trazer pistas diagnósticas. A seguir, estão descritos tópicos que precisarão ser mais enfatizados ao exame.

Inspeção

É de extrema importância avaliar a pele e os fâneros para visualizar tônus e atrofia muscular, resultante da perda da inervação, além de sinais autonômicos. O paciente sempre deve ser despido para avaliação das áreas acometidas.

Marcha

Avaliar inicialmente se o paciente consegue deambular sem apoio ou se necessita de apoio unilateral, bilateral ou de cadeira de rodas.

Com o paciente descalço, observar se a base está alargada durante a marcha (ataxia sensitiva ou cerebelar), se o paciente apresenta o pé caído (sinal de fraqueza distal, marcha escravante) e se o paciente olha para o chão quando anda (perda da sensibilidade profunda).

Força

Testar os membros com manobras contra a gravidade e manobras de oposição, lembrando que quadros mais discretos dependerão de manobras sensibilizadas. Solicitar que o paciente tente andar nas pontas dos pés e na ponta dos calcanhares, e testar a musculatura da mão (opositor, interósseos).

Sensibilidade

O exame de sensibilidade representa um dos grandes desafios da prática clínica, pois depende de muita paciência da parte do examinador e do paciente. Dessa forma, não se deve deixá-lo para realizar no fim, quando o paciente já está cansado e desatento. Explicar de maneira clara e objetiva e apenas iniciar os testes quando o paciente conseguir compreendê-los.

Para avaliar o tato, usar um chumaço de algodão para não ativar os barorreceptores da pele. Comparar um dimídio com o outro para avaliar o grau de comprometimento e determinar a extensão da perda de sensibilidade.

Ao testar a sensibilidade dolorosa, optar por instrumentos de ponta romba, que não machuquem e não marquem a pele do paciente. Para o teste da sensibilidade térmica, serão necessários dois tubos com líquidos em temperaturas diferentes (cuidado com temperaturas muito quentes ou muito geladas para não queimar a pele do paciente). Na ausência destes, podem-se usar instrumentos com diferentes índices de condução, por exemplo o cabo do diapasão (metal – para ser a temperatura gelada) e a parte romba de um lápis ou caneta (madeira ou plástico – para fazer a temperatura mais quente).

As vias da sensibilidade profunda deverão ser testadas pela sensibilidade vibratória (diapasão, preferência 256 Hz) junto às protuberâncias ósseas, testando-se de forma simétrica. A propriocepção pode ser testada por meio da artrestesia.

Durante o exame de sensibilidade, devem-se palpar os nervos periféricos procurando espessamentos dos nervos.

Reflexos

Ao evocar os reflexos osteotendinosos (ROT), os reflexos estão abolidos (ROT 0) ou hipoativos/diminuídos (ROT 1) ao nível do comprometimento da neuropatia. O reflexo cutâneo plantar estará ausente ou em flexão. Em alguns casos, a assimetria e a redução dos reflexos podem constituir o primeiro sinal da polineuropatia.

Em raros casos de neuropatias hereditárias (como em algumas formas da doença de Charcot-Marie-Tooth), os reflexos podem estar aumentados ou exaltados (ROT 3 ou 4).

Coordenação e equilíbrio

Essas manobras servirão para avaliar se o paciente apresenta quadro de ataxia e se esta é cerebelar (índex-nariz, índex-índex, calcâneo-joelho, diadococinesia, tremor) ou sensitiva (sensibilidade profunda).

Quadro clínico

Bem amplo, de acordo com a etiologia da doença, poderá ter mais ou menos manifestações neurológicas e extraneurológicas.

A dor neuropática é um sintoma comum que, muitas vezes, causa grande limitação no dia a dia, com o paciente apresentando dor em queimação ou em choque no território do nervo acometido ou no padrão de polineuropatia (botas e luvas, variando a extensão). As alterações sensitivas variam desde formigamentos e alodíneas até graus variados de perda de sensibilidade (hipoestesia a anestesia), o que pode levar o paciente a ter quedas e lesões de pele que ele não identifica e não trata. A fraqueza costuma ser distal e acompanhar o padrão da sensibilidade, indo de distal para proximal, associado a atrofia dos grupamentos musculares mais acometidos, promovendo deformidade das extremidades em casos crônicos, como dedos em garra, hálux em martelo, pés cavus.

Na pele, há atrofia de fâneros, rarefação de pelos, escurecimento da pele (dermatite ocre do diabetes melito), úlceras na pele e sintomas de disautonomia, como pele seca ou muito sudoreica, fenômeno de Raynaud, livedo reticular. Vale ressaltar que as disautonomias não se limitam à pele, podendo acometer os tratos gastrintestinal (diarreia e constipação intestinal) e cardiovascular (bradi e taquiarritmias, hipo e hipertensão).

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico da maior parte das neuropatias é clínico, e a escolha dos exames laboratoriais deve ser guiada pela clínica do doente.

É preciso ter em mente que, mesmo com todos os métodos diagnósticos disponíveis, até 40% dos pacientes podem permanecer sem uma causa etiológica definitiva.

Exames laboratoriais

São de grande valia na investigação etiológica das polineuropatias, por exemplo, glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada (para pesquisa de diabetes melito), sorologias, dosagem de vitaminas, dosagem de perfil enzimáticos, dosagem de metais pesados.

Eletroneuromiografia

Exame que avaliará a gravidade do processo patológico, diferencia se o acometimento do quadro é axonal ou desmielinizante (difere entre causas etiológicas), assim como, em alguns casos, pode ser útil para fotografar o local da lesão (músculo, junção, nervo, raiz).

Biopsia de pele

Exame que pode ajudar principalmente no diagnóstico de polineuropatias que afetam sobretudo fibras finas e amielínicas, que cursam com quadro de dor neuropática.

Biopsia de nervo

Raramente é necessária e quase nunca ajudará a diagnosticar a causa etiológica subjacente; quando necessária (p. ex., em casos de vasculite primária do nervo periférico), deverá ser escolhido um nervo sensitivo (como o sural).

Teste genético

Deve ser solicitado conforme a hipótese do médico-assistente, como o painel NGS (do inglês, *Next Generation Sequencing*), que representa uma nova forma de realizar esses diagnósticos. Deve-se lembrar de que o exame completo pode ser desnecessário de acordo com o padrão de mutação de algumas doenças.

TRATAMENTO

Tratamento da doença de base

O foco inicial deverá ser tratar a doença de base, controlar os quadros metabólicos, afastar etiologias tóxicas, suspender medicações, tratar doenças endocrinológicas, repor vitaminas, tratar neoplasias (quando presentes e identificadas), realizar imunossupressão em doenças sistêmicas (de acordo com a causa) e tratar as causas infecciosas.

É preciso considerar que alguns quadros podem necessitar de imunossupressão, a despeito do tratamento da etiologia de base.

Algumas doenças hereditárias apresentam tratamento genético, como polineuropatia amiloidótica familiar e doença de Fabry, o que torna o diagnóstico dessas condições imperativo.

Deve-se ter sempre como foco os sintomas do paciente; a dor neuropática, por exemplo, deve ser tratada de forma agressiva com antidepressivos (duloxetina, venlafaxina amitriptilina, nortriptilina) e anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, fenitoína, topiramato). Terapias adjuvantes devem ser tentadas, como acupuntura.

Reabilitação

O paciente deve ser encaminhado para fisioterapia quando houver acometimento de força ou equilíbrio. Pacientes com dor crônica devem realizar terapia comportamental e psicoterapia, para controle de outros fatores que possam servir de gatilho para a dor.

Pacientes com deformidades ou acometimentos graves devem ser acompanhados por fisiatrás e, se necessário, encaminhados a ortopedistas para avaliar a correção de deformidades.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neuropatias são doenças prevalentes, nas quais o desenvolvimento do raciocínio clínico deve guiar a investigação diagnóstica. Apesar das limitações, o médico-assistente precisará investigar ao máximo a etiologia, a fim de realizar um tratamento mais adequado do quadro.

BIBLIOGRAFIA

Barohn RJ, Amato AA. Pattern recognition approach to neuropathy and neuronopathy. Neurol Clin. 2013;31(2):343-61.

- Bromberg MB. An electrodiagnostic approach to the evaluation of peripheral neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2013;24:153-68.
- Félix EPV, Oliveira ASB. Diretrizes para abordagem diagnóstica das neuropatias em serviço de referência em doenças neuromusculares. *Rev Neurocienc.* 2010;18(1):74-80.
- Misra UK, Kalita J, Nair PP. Diagnostic approach to peripheral neuropathy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2008;11(2):89-97.
- Watson JC, Dyck PJ. Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptoms management. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(7):940-51.

INTRODUÇÃO

Demência compreende um transtorno caracterizado pelo declínio funcional envolvendo um ou mais domínios cognitivos – memória, linguagem, função executiva, atenção, cognição social e habilidades visuoespaciais. Os déficits devem representar um declínio quanto ao nível de funcionalidade prévia e devem ser graves o suficiente para interferir nas atividades de vida diária e na independência do paciente.

A doença de Alzheimer (DA) representa a causa mais comum de demência, correspondendo a 50 a 70% desse grupo de doenças. No Brasil, considerando a população acima de 65 anos, sua prevalência é de 7 a 8,3%, aumentando com a idade e podendo chegar a 33 a 42% dos idosos entre 90 e 94 anos.

DEFINIÇÃO

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5^a edição (DSM-5), os critérios para demência (agora reconhecida como “transtorno neurocognitivo”) são os apresentados na Tabela 81.1.

A centralidade da disfunção de memória como *sine qua non* passou a não ser mais enfatizada, dado igual peso de critério a todos os seis domínios cognitivos.

QUADRO CLÍNICO

É muito mais frequente que terceiros tragam o problema de “perda de memória” à atenção do clínico. Essa queixa autorrelatada parece se correlacionar com risco subsequente de desenvolvimento de demência, porém uma queixa de memória relatada por um informante é um preditor muito melhor da real ocorrência e do futuro desenvolvimento de demência. O declínio cognitivo esperado, associado a idade, consiste primariamente em mudanças leves na memória e na velocidade de processamento de informações, sendo normalmente pouco progressivo, proporcional a pares da mesma idade e em geral não afetando as atividades de vida diária.

Tabela 81.1 Critérios do DSM-5 para transtorno neurocognitivo maior.

A. Evidência de declínio cognitivo significativo quanto ao nível prévio de desempenho em um ou mais dos domínios cognitivos:

- Memória (p. ex., dificuldade em se lembrar de eventos)
- Linguagem (p. ex., dificuldade de encontrar as palavras corretas)
- Função executiva (p. ex., incapaz de fazer a contabilidade do extrato bancário)
- Atenção (p. ex., incapaz de lidar com eventos inesperados)
- Cognição social (p. ex., mudanças alimentares, como o desejo por doces na demência frontotemporal)
- Habilidades visuoespaciais (p. ex., perder-se em locais familiares)

B. Os déficits cognitivos interferem na independência das atividades de vida diária. No mínimo, deve ser necessário auxílio nas atividades instrumentais complexas de vida diária, como pagar as contas ou manejar medicações

C. Os déficits cognitivos não surgem exclusivamente no contexto de *delirium*

D. Os déficits cognitivos não são bem explicados por outros distúrbios mentais (p. ex., transtorno depressivo maior; esquizofrenia)

Pacientes e informantes são frequentemente incertos quanto ao início dos sintomas, dado que o surgimento da demência é insidioso. Perguntas úteis consistem em: “quando notaram pela primeira vez a perda de memória?”, “como a memória progrediu desde esse dia?”, e “comparando seu pai a como ele era há 5 anos, o que mudou?”.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O diagnóstico de demência deve ainda ser diferenciado de *delirium* e depressão, cujos sintomas e causas mais comuns são apresentados na Tabela 81.2.

TIPOS DE DEMÊNCIA

Devem-se compreender as demências como um *continuum* entre a queixa, a avaliação clínica objetiva e o comprometimento funcional do paciente. Desse modo, têm-se desde o idoso normal, sem queixa cognitiva, até aquele com queixa subjetiva, porém sem comprometimento objetivo da cognição, denominado comprometimento cognitivo subjetivo (CCS). Aquela com queixa, somada ao comprometimento objetivo nos testes neurocognitivos, porém com as habilidades de vida diária preservadas, denomina-se comprometimento cognitivo leve (CCL). E, por fim, há aquele com queixa, alteração objetiva nos testes e perda de funcionalidade (demência). Pacientes com CCS e CCL apresentam risco aumentado de demência, entre as quais se destacam as apresentadas na Tabela 81.3.

Transtornos menos comuns, como paralisia supranuclear progressiva (PSP) e doença de Huntington, podem se associar à demência, além de outras entidades, como a demência relacionada com o álcool, encefalopatia traumática crônica e outras infecções do sistema nervoso central (prion e infecção pelo HIV).

Como citado anteriormente, a maioria dos pacientes mais idosos, com demência, tem DA, concomitantemente, muitas vezes, com doença cerebrovascular sobreposta. A prevalência de demência vascular é ainda maior em negros, hipertensos e diabéticos.

Tabela 81.2 Diagnósticos diferenciais de demência.

Sintomas	Causa comum	Exemplos
Comprometimento cognitivo agudo, flutuante, déficit de atenção e alteração do ciclo sono-vigília	Delirium*	Hipo/hiperglicemia, hipo/hipernatremia, hipoxemia, anemia, ataque isquêmico transitório, tireotoxicose, mixedema, abstinência alcoólica, sepse, drogas (colinérgicos e benzoadizepínicos)
Queixa de perda de memória, com dificuldade de concentração, sente-se pior pela manhã, desesperançoso e indisposto nos testes neuropsicológicos	Depressão**	Depressão menor, transtorno distímico, depressão maior, reação patológica ao luto

* Exceção consiste na flutuação na demência por corpos de Lewy ou nas fases avançadas por qualquer demência.

** Frequentemente, depressão e demência podem ocorrer no mesmo paciente.

Tabela 81.3 Demências e suas características.

Demência	Queixa/clínica	Estrutural	Funcional	Biomarcador
DA	Memória Dificuldade de controlar finanças/medicações Perda de eficiência em atividades de execução variável (p. ex., jogar cartas, cozinhar)	Atrofia predominante de hipocampos Atrofia temporoparietal	SPECT/PET-scan: redução de fluxo/atividade metabólica, respectivamente, temporoparietal e frontal posterior, bilateral assimétrico	LCR: redução na concentração de beta-amiloide, aumento na concentração de tau e fosfotau
DV	Variável conforme a topografia. Pioras em sucessão. Quedas, dificuldade de deglutição, urgência urinária	Múltiplas isquemias. Alterações extensas da substância branca. Hipocampos preservados	Variável – conforme a etiologia (p. ex., TVC, sangramento)	Não disponível
DFTvc	Comportamento (alterações na religião, personalidade, alimentação, conduta interpessoal com perda de empatia)	Atrofia frontal e temporal anterior. Uni ou bilateral assimétrico	SPECT/PET com redução do fluxo/atividade frontotemporal	GRN**, C9orf72** e MAPT**
APP	Linguagem APPvnf: fala interrompida com pausas Mutismo APPvs: perda do conhecimento do objeto, conteúdo empobrecido, erros semânticos, parafasias	Atrofia em região perissilviana esquerda (lobo temporal anterior)	SPECT/PET com hipoperfusão/hipometabolismo do lobo temporal anterior	Não disponível
DCL	Flutuação da atenção, parkinsonismo simétrico e pouco	Atrofia parieto-occipital e paralímbica.	SPECT/PET: hipocaptação/hipoatividade occipital. Sinal da "ilha do cíngulo"	LCR: alfassinucleína**

	tremulante, transtorno comportamental do sono REM, perda da função executiva e visuoespacial (dificuldade de dirigir, estacionar o carro), alucinação visual complexa e disautonomia A demência se apresenta com menos de 1 ano do surgimento de sinais de parkinsonismo ou concomitante a este	Hipocampos preservados	SPECT com TRODAT: hipometabolismo pré-sináptico dopamínérigo nos núcleos da base. Semelhante a DDP Baixa captação de MIBG na cintilografia miocárdica Polissonografia com distúrbio comportamental do sono REM sem atonia EEG: atividade posterior de ondas lentas	Proteína A β 42 pouco reduzida
DDP	Demência iniciada após mais de 1 ano de doença de Parkinson	Atrofia parieto-temporal, córtex entorinal, hipocampo, pré-frontal e cíngulo posterior	SPECT com TRODAT semelhante a DCL	Semelhante a DCL
DCJ*	Demência rapidamente progressiva (< 1º ano) e mioclonias. Transtornos psiquiátricos são comuns. Óbito em menos de 2 anos	RM: restrição na difusão ou hipersinal FLAIR cortical difuso, núcleo caudado e putame	EEG: complexos espícula-onda bi ou trifásicos, periódicos bilaterais, síncronos em todas as regiões cerebrais. Intervalo sem atividade ou atividade lenta de baixa voltagem; podem se associar a mioclonias bilaterais SPECT/PET: hipoperfusão/hipometabolismo no tálamo	LCR: proteína 14-3-3 Biopsia: neurônios com microvacuolações de aspecto espongiforme + placas positivas para PrPSc

DA: doença de Alzheimer; DV: demência vascular; DFT: demência frontotemporal; DFTvc: demência frontotemporal variante comportamental; APPvnf: afasia primária progressiva variante não fluente; APPvs: afasia primária progressiva variante semântica; DCL: demência por corpos de Lewy; DDP: demência da doença de Parkinson; DCJ: doença de Creutzfeldt-Jakob; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; PET: tomografia por emissão de pósitron; LCR: líquido cefalorraquídiano; TVC: trombose venosa central; MAPT: proteína tau associada a microtúbulos; GRN: progranulina; C9orf72: *chromosome 9 open reading frame 72*; REM: *rapid eye movement*; TRODAT: ^{99m}Tc -TRODAT-1. MIBG: metaiodobenzilguanidina; EEG: eletroencefalograma; RM: ressonância magnética; PrPSc: proteína priônica.

* Variantes das doenças priônicas: Kuru, Creutzfeldt-Jakob (DCJ), variante da doença de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker e insônia familiar fatal.

** Não disponíveis no Brasil.

AVALIAÇÃO

A avaliação ambulatorial, combinada com o histórico pessoal, providencia informações confiáveis para um diagnóstico acurado quanto a possíveis causas de demência.

A avaliação inicial de um paciente com suspeita de demência deve enfatizar a história. Membros da família, ou parentes que convivem ao menos 2 a 3 períodos por semana com o paciente, precisam estar disponíveis para dar uma história adequada quanto a mudanças cognitivas e comportamentais. A história do uso de medicações é particularmente importante, visto que algumas delas podem comprometer a cognição (p. ex., analgésicos, anticolinérgicos, psicótropicos, sedativos-hipnóticos, anticonvulsivantes).

Uma avaliação de demência pode não ser completa em uma visita de 30 min, devendo-se ajustar o tempo adequado de *follow-up*.

O passo inicial em uma consulta de *follow-up* refere-se à avaliação da função cognitiva, seguida de um exame físico completo, incluindo exame neurológico e com a possível inclusão, subsequentemente, de estudos de laboratório e imagem.

Pacientes com queixas cognitivas devem ser submetidos a um exame cuidadoso do estado mental. Um acordo entre exame de estado mental e história é altamente sugestivo ao diagnóstico de demência. O miniexame do estado mental (MEEM) – disponível no Capítulo 47 – vem sendo o teste cognitivo mais difundido para avaliar a demência, especialmente em pacientes com baixa escolaridade. O *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) tem se demonstrado mais eficiente para a avaliação daqueles com alta escolaridade. O MEEM, que leva 7 min para ser completado, testa uma ampla gama de funções cognitivas, incluindo orientação, evocação, atenção, cálculo, manipulação da linguagem e praxia construtiva visuoespacial.

A pontuação máxima é de 30 pontos. Em populações com escolaridade heterogênea, os pontos de corte devem ser diferenciados, além de ser importante considerar os padrões de erro na fase inicial da doença (Tabela 81.4).

O padrão de erro das questões também pode ser importante no placar geral. Se o déficit clínico é perda de memória, o paciente pode esquecer os três objetos na evocação e, ainda assim, pontuar 27, constituindo um falso-negativo caso o ponto de corte utilizado seja 25, por exemplo.

O teste do desenho do relógio parece se correlacionar com o MEEM, tornando-se aditivo no processo de triagem de demências, por ser mais sensível para identificar uma demência leve.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

Esse tipo de avaliação se torna necessário para decisões clínicas – por exemplo, ao avaliar um paciente com demência moderada ou grave, deve-se alertar para que ele não dirija mais. A entrevista é semiestruturada com paciente e acompanhante, avaliando seis domínios (memória, orientação, julgamento e resolução de problemas, afazeres de comunidade, afazeres domésticos/hobbies e cuidado pessoal), sendo os pacientes classificados em não comprometidos, questionáveis, leve, moderada e gravemente comprometidos (pontuados de 0, 0,5, 1, 2 e 3, respectivamente). Esse teste pode ser útil na avaliação de *follow-up* e da progressão da doença.

Tabela 81.4 Pontos de corte sugeridos no MEEM conforme anos de estudo.

Escolaridade	Ponto de corte no MEEM	Padrão inicial de erro (DA)
Analfabetos	20	Desorientação temporal Dificuldade com memória de evocação
1 a 4 anos	25	
5 a 8 anos	26	
≥ 9 anos	28	

DA: doença de Alzheimer; MEEM: miniexame do estado mental.

EXAMES COMPLEMENTARES

A American Academy of Neurology (AAN) recomenda rastreio de deficiência de vitamina B₁₂ (nível sérico de B₁₂, hemograma, volume corporcular médio) e hipotireoidismo (TSH e T4 livre) para todos os pacientes suspeitos de demência. Não há dados que apoiem ou impeçam a solicitação de eletrólitos, glicemia, função renal e hepática. No Brasil, em razão da alta prevalência, recomenda-se o rastreio de sífilis.

Outros testes podem ser considerados conforme a compatibilidade com a história clínica, como folato em pacientes etilistas e cálcio iônico em suspeição de mieloma múltiplo, câncer de próstata ou mama. Pacientes mais jovens (< 60 anos) com apresentação atípica ou demência rapidamente progressiva podem ser submetidos a avaliação mais ampla com punção lombar, eletroencefalograma (EEG) e sorologias.

O uso de teste genético para DA é controverso, pelo potencial de falso-positivos e negativos, embora cabível em casos atípicos ou precoces.

Pacientes com causas ditas reversíveis de demências podem ser diagnosticados por imagem (hematoma subdural, hidrocefalia de pressão normal, câncer tratável). A AAN recomenda neuroimagem estrutural com ou sem contraste, do tipo tomografia computadorizada (TC), ou preferencialmente ressonância magnética (RM), como rotina na avaliação inicial de todos os pacientes com demência. O papel da imagem estrutural e funcional está demonstrado na Tabela 81.3.

Biopsia cerebral tem um papel muito limitado no diagnóstico de demências, o campo diagnóstico é pequeno e há grande risco de complicações graves, ficando normalmente reservada para pacientes jovens com apresentação atípica de possíveis causas tratáveis (doenças inflamatórias com vasculites e esclerose múltipla). Não obstante, o uso de líquido cefalorraquídiano com biomarcadores e tomografia por emissão de pósitron-tomografia computadorizada (PET-TC) tem tornado a biopsia ainda menos necessária.

TRATAMENTO

Avanços na compreensão da fisiopatologia das demências têm mudado o manejo dos pacientes de conservador/sintomático para algo mais biologicamente específico. Contudo, o manejo principal ainda é sintomático: tratamento de distúrbios comportamentais, manipulações ambientais para suporte funcional e aconselhamento quanto a medidas de segurança domiciliar. O primeiro passo do tratamento consiste no diagnóstico preciso do tipo de demência e do tipo de sintomas a serem tratados.

O manejo clínico de pacientes com demência pode ser desafiador, já que estes têm dificuldade de tomar decisões, são menos aderentes ao tratamento e sabem falar pouco quanto a possíveis efeitos adversos da terapia – por isso, uma discussão minuciosa com o cuidador desses pacientes é essencial.

Os medicamentos envolvidos no tratamento da DA, com as respectivas doses e formas de uso, são descritos na Tabela 81.5. Apesar de ter menos efeitos colaterais que os agentes colinérgicos (causadores de náuseas e desconforto gástrico), a memantina pode ser uma causa de tontura no tratamento de demências. Deve-se combinar o uso de memantina com agentes colinérgicos em pacientes com demência moderada ou avançada.

Transtornos de comportamento podem afetar profundamente pacientes com demência, bem como seus familiares e cuidadores. Um modo de avaliar os sintomas neuropsiquiátricos se dá por meio do mnemônico DICA:

- D – descrever: ser o mais específico possível na descrição do comportamento. Agitação pode significar agressividade, distúrbio motor ou desinibição
- I – investigar: buscar causas possíveis (O que acontece antes da alteração iniciar? O que piora? Como termina?). Agitação matinal pode significar baixa dose de medicação, bem como o simples fato de o paciente se assustar com o próprio reflexo ao não se reconhecer no espelho do banheiro

Tabela 81.5 Medicações envolvidas no tratamento das demências.

Medicação	Dose
Donepezila*	Comp. 5 e 10 mg 1 vez/dia Iniciar com 5 mg e aumentar para 10 mg em 2 a 4 semanas
Galantamina ER*	Cápsulas 8, 16 e 24 mg 1 vez/dia Iniciar com 8 mg e fazer aumentos progressivos a cada 2 a 4 semanas
Rivastigmina*	Cápsulas 1,5, 3, 4,5 e 6 mg 2 vezes/dia Adesivos transdérmicos 5, 10 e 15 mg a cada 24 h
Memantina**	Comp. 10 e 20 mg 1 a 2 vezes/dia Iniciar 5 mg 2 vezes/dia; depois, 10 mg em 1 semana; e, então, 20 mg na semana seguinte

* Anticolinesterásico.

** Modulador de receptor glutamatérgico.

■ C – checar: sintomas após a introdução de medicações e medidas não farmacológicas (Tabela 81.6)

■ A – acompanhar: seguimento em longo prazo quanto à sobreposição de sintomas e diagnósticos diferenciais. Avaliar complicações esperadas e preparar a família quanto à evolução clínica provável.

Desnutrição é comum em pacientes com DA e está associada a aumento de morbidade e mortalidade. Hiposmia é frequente nas demências e pode se manifestar com redução do apetite, o que é possível superar com o aumento do estímulo alimentar, por exemplo, ao temperar os alimentos mais intensamente.

Reabilitação cognitiva pode ajudar pacientes em estágios iniciais de demência a manterem a memória e a função cognitiva. Programas de exercícios conseguem melhorar a funcionalidade física ou, ao menos, reduzir a progressão do declínio funcional em pacientes com DA (meta de ao menos 30 min por dia, ao menos 3 vezes/semana).

Como orientações, sugere-se que pacientes recém-diagnosticados com DA sejam inicialmente tratados com inibidores de colinesterásicos associados sempre a medidas não farmacológicas. A escolha entre cada agente específico deve se basear na tolerância individual, na facilidade de uso e na preferência médica, tendo em vista a eficácia similar entre eles.

Tabela 81.6 Tratamento das alterações psicológicas ou de comportamento nas demências.

APCD	Medicação	Intervenções não farmacológicas
Depressão e labilidade emocional	Sertralina: 50 a 100 mg/dia Citalopram: 20 a 30 mg/dia Fluoxetina: 10 a 30 mg/dia Trazodona: 50 a 200 mg/dia Vortioxetina: 10 mg/dia	-
Agitação e agressividade	Buspirona: 15 a 30 mg/dia Evitar BZD: piora da cognição, risco de quedas e efeito rebote	Não forçar o paciente a fazer o que não quer. Cuidados com mudanças sociais-ambientais (mudança de casa/cuidador). Atentar para possibilidade de dor
Delírios e alucinações	Haloperidol VO: 0,5 a 1 mg 2 vezes/dia (repetir até 4/4 h) Olanzapina: 5 a 10 mg/dia Quetiapina: 25 a 150 mg/dia Clozapina Cuidado com sintomas extrapiramidais, marcha, sonolência e descompensações glicêmicas	Se início súbito ou rápido: investigar desconforto físico e causas de <i>delirium</i>
Desinibição	Fluoxetina: até 30 mg/dia Citalopram: até 40 mg/dia Ácido valproico: 500 a 1.500 mg/dia Quetiapina: 25 a 100 mg/dia	-
Distúrbios motores	Não há tratamento medicamentoso específico para perambulação, com BZD aumentando o risco de quedas	Promoção de atividade física. Estímulo a seguir o mesmo trajeto
Alterações noturnas	Melatonina: 2 mg 1 a 2 h antes de deitar, após se alimentar	Mudança ambiental com exposição à luz natural. Áreas internas de convivência com iluminação natural. Manter quartos escuros durante o sono (sem TV, computadores). Propiciar ritual relaxante ao deitar

APCD: alteração psicológica ou de comportamento nas demências; BZD: benzodiazepínicos.

BIBLIOGRAFIA

Bichuetti D. Manual de neurologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.

Campbell W, DeJong R. DeJong, o exame neurológico. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

Larson EB. Evaluation of cognitive impairment and dementia. UpToDate; 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-cognitive-impairment-and-dementia?search=dementia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 4 dez. 2018.

Mutarelli E. Propedêutica neurológica. São Paulo: Sarvier; 2000.

Press D, Alexander M. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. UpToDate; 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-neuropsychiatric-symptoms-of-dementia>. Acesso em: 4 dez. 2018.

Press D, Alexander M. Treatment of dementia. UpToDate; 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-dementia?search=dementia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: 4 dez. 2018.

Tang-Wai D, Freedman M. Bedside approach to the mental status assessment. Continuum: Lifelong Learning in Neurology. 2018;24(3):672-703.

Alexandre Bussinger Lopes • Carolina Candeias

INTRODUÇÃO

A ocorrência de movimentos anormais tem profundo impacto na vida do paciente tanto pelas limitações funcionais quanto pelo desconforto e constrangimento em sua vida social.

Os distúrbios do movimento podem ser divididos em dois grandes grupos: hiperkinéticos, quando há uma atividade motora involuntária (tremores, mioclonias, coreia, hemibalismo, tiques, distonia e atetose); e hipokinéticos, que causam redução dos movimentos, em amplitude, em velocidade ou em ambas.

A síndrome parkinsoniana, ou parkinsonismo, é o protótipo dos distúrbios hipokinéticos, caracterizando-se por bradicinesia associada a, pelo menos, um dos seguintes critérios: rigidez, tremor de repouso ou instabilidade postural.

PARKINSONISMO | SINAIS CARDINAIS

Bradicinesia

Caracterizada por lentidão e redução na amplitude e na velocidade dos movimentos, representa o déficit obrigatório para determinar a síndrome parkinsoniana e pode se manifestar como lentidão e/ou dificuldade para execução de movimentos voluntários. A avaliação da bradicinesia pode ser feita de várias maneiras, como com a manobra de *finger tap*, solicitando que o paciente faça movimentos de pinçamento repetidamente do dedo indicador e do polegar, incentivando máxima amplitude e velocidade, por minimamente 10 vezes. Nos membros inferiores, solicita-se que o paciente faça um movimento análogo, *toe tap*, batendo os dedos do pé enquanto mantém o calcaneus no chão (Figura 82.1).

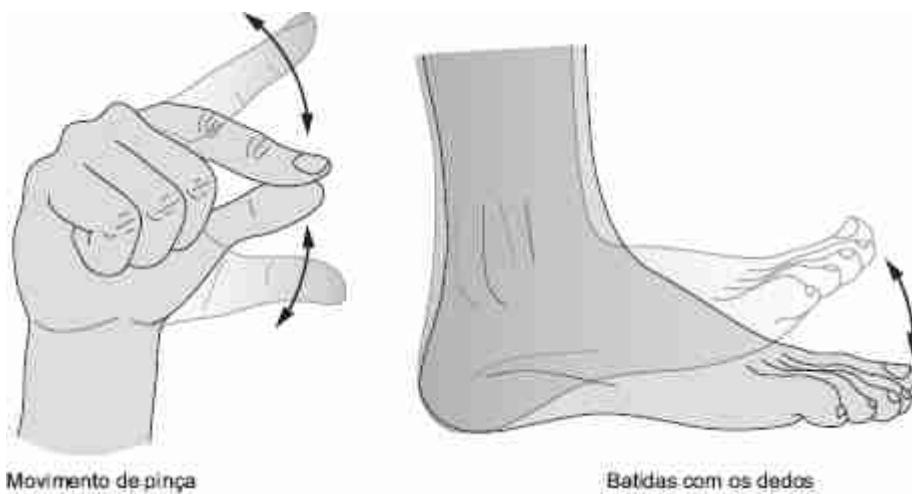


Figura 82.1 Avaliação de bradicinesia.

Rigidez/hipertonia

Trata-se do constante e uniforme aumento do tônus muscular. A hipertonia da síndrome parkinsoniana manifesta-se como rigidez plástica durante os movimentos passivos, devendo ser avaliada idealmente nos quatro membros e no pescoço. Em uma das manobras, por exemplo, o examinador pode amparar a articulação cubital do paciente enquanto realiza a extensão do mesmo antebraço, flagrando a redução da resistência articular periodicamente – o sinal da roda denteadada (Figura 82.2). Para sensibilizar a manobra, solicita-se que o paciente feche a mão contralateral, a fim de retirar a concentração do membro testado (manobra de Froment).

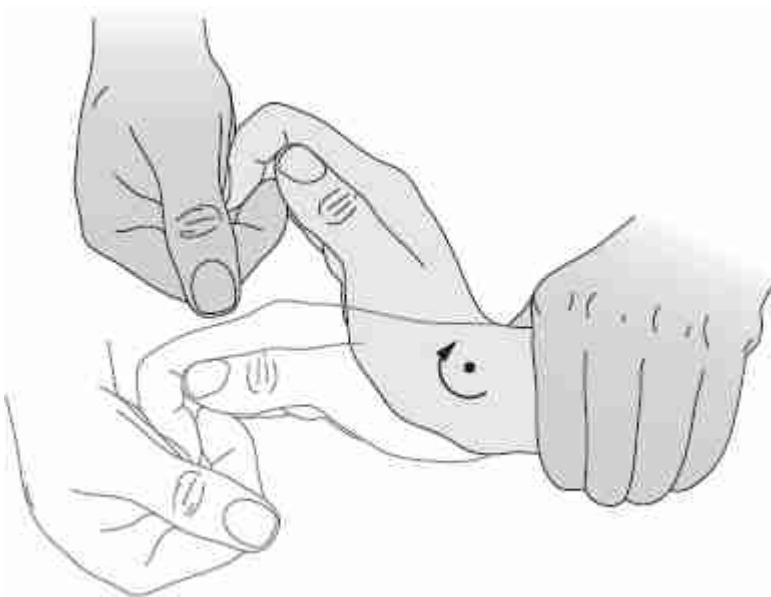


Figura 82.2 Sinal da roda denteada.

Tremor de repouso

Trata-se da oscilação rítmica, involuntária e presente no repouso, mais bem avaliada quando o paciente está sentado com os braços em repouso apoiados sobre o colo ou qualquer superfície, ou durante a marcha.

Instabilidade postural

Caracteriza-se pela alteração dos reflexos posturais, com tendência à queda. O paciente assume posição de flexão de tronco, o que altera o centro de gravidade corporal, promovendo instabilidade. Pode-se avaliar essa modalidade com o teste de retropulsão provocada (*pull test*), em que o paciente é orientado a manter-se de pé enquanto é puxado pra trás. O teste é considerado positivo caso o doente dê mais de dois passos para recobrar o equilíbrio, indicando a existência de instabilidade postural. Deve-se lembrar de que, pelo risco de queda, é preciso estar pronto para amparar o paciente, caso necessário (Figura 82.3). A marcha tem amplitude reduzida, em pequenos passos, podendo haver episódios de acelerações súbitas involuntárias (festinação) com inclinação do tronco para a frente e *freezing* (congelamentos), quando os pés tendem a ficar grudados ao solo. O *freezing* é comum ao mudar de direção ou passar por locais estreitos (ver Figura 82.3).

DOENÇA DE PARKINSON

Principal causa de parkinsonismo, sua origem está associada à disfunção nas vias dopaminérgicas nigroestriatais. Sua primeira descrição data de 1817, por James Parkinson em "An assay on the shaking palsy". Desde então, houve um avanço significativo nas pesquisas relacionadas com a etiopatogenia e o tratamento da doença de Parkinson (DP), embora ainda não se saiba exatamente qual a causa dessa doença e não se disponham de opções terapêuticas que modifiquem de maneira significativa a sua evolução.

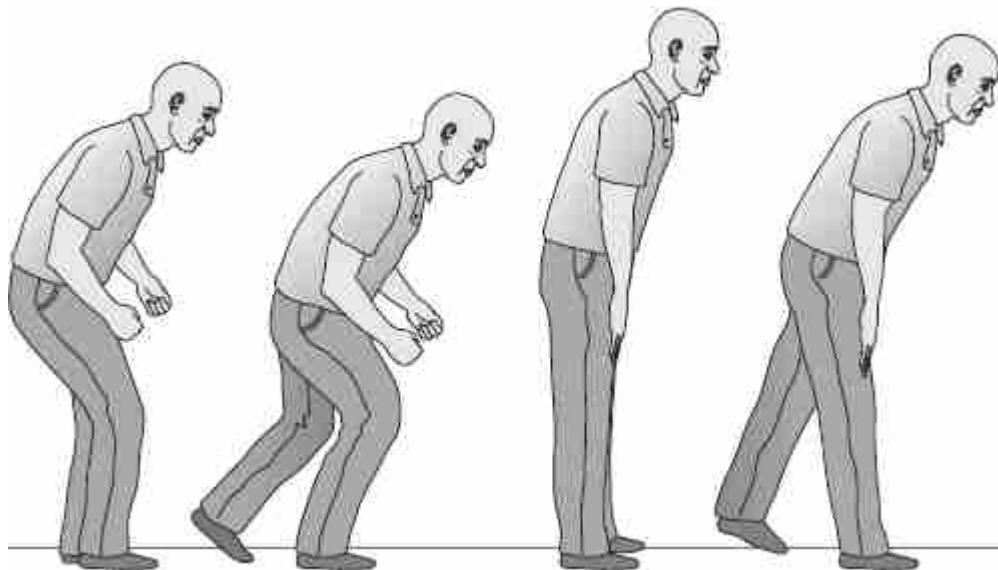


Figura 82.3 Festinação e postura parkinsoniana.

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo, atrás apenas da doença de Alzheimer. Afeta cerca de 1 a 2% da população acima de 60 anos e até 6 milhões de pessoas no mundo todo. No Brasil, estima-se prevalência de 3%. Não há diferenças étnicas e/ou de classes sociais, mas, em virtude do envelhecimento populacional, observa-se um aumento de sua frequência especialmente entre 55 e 65 anos, com uma tendência mais frequente em homens.

Quadro clínico e diagnóstico

O quadro clínico da DP se caracteriza pelos sintomas motores e não motores. Os sintomas não motores podem preceder o quadro motor em anos, incluindo, entre outros, constipação intestinal, hiposmia, depressão, dor e o transtorno comportamental do sono REM (*rapid eye movement*), caracterizado por agitação durante o sono, com falas, gritos e movimentos enérgicos (como chutes), em associação a sonhos vívidos.

Os sintomas motores têm início tipicamente unilateral e evoluem de maneira assimétrica, abrangendo rigidez, bradicinesia e tremor. Classicamente, o tremor é de repouso, na frequência de 4 a 6 Hz, de predomínio em membros superiores, mas pode acometer os quatro membros e o segmento cefálico. Pode haver piora durante o estresse emocional e melhora durante o sono e ao iniciar uma ação. O tremor é descrito como um “contar de moedas”. Durante a progressão da doença, tornam-se mais evidentes a alteração da marcha e a instabilidade postural. Outros sintomas incluem hipomimia facial, disartria hipofônica, sialorreia e micrografia.

O diagnóstico é essencialmente clínico, orientado pelos critérios diagnósticos propostos pela UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (1993) ou, mais recentemente, pela Movement Disorders Society (MDS) de 2015.

Os critérios da MDS, para diagnóstico da DP, definem síndrome parkinsoniana como bradicinesia associada a tremor de repouso e/ou rigidez. A instabilidade postural, apesar de constituir um dos sinais característicos de parkinsonismo, não foi incluída nesses critérios, pois ocorre em fases mais avançadas da doença. Caso esteja presente no início do quadro, sugere outros diagnósticos, como o parkinsonismo atípico.

Quando houver sinais de alarme (Tabela 82.1) ou suspeita de um diagnóstico diferencial, pode-se lançar mão de exames de imagem, como a ressonância magnética de crânio. Já a cintilografia cerebral com TRODAT é útil na diferenciação da DP de quadros de tremor essencial ou parkinsonismo induzido por drogas.

Tratamento

De modo geral, o tratamento medicamentoso da DP é iniciado no momento do diagnóstico. A medicação a ser iniciada é escolhida de acordo com o comprometimento funcional do paciente. Alguns estudos sugerem que o início precoce da terapia medicamentosa pode retardar a progressão de sintomas, embora isso seja controverso. A Tabela 82.2 resume as principais opções farmacológicas. Atividade física e fisioterapia promovem melhora dos sintomas motores da doença, devendo ser iniciadas o mais precocemente possível. O atendimento multiprofissional com psicólogos e fonoaudiólogos também está indicado.

Tabela 82.1 Diagnóstico diferencial da doença de Parkinson.

Diagnósticos

Considerações clínicas

diferenciais	
Parkinsonismo atípico	Paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas, degeneração corticobasal, demência com corpúsculos de Lewy
Induzido por drogas	Antieméticos, neurolépticos, lítio, flunarizina, cinarizina, alfametildopa, amiodarona, cicloscoprina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, ácido valproico
Induzido por toxinas	Metil-fenil-tetra-hidroperidina (MPTP), manganês, metanol, monóxido de carbono, etanol, herbicidas (paraquat, glifosato)
Vascular	Lacunas nos gânglios da base, doença de Binswanger
Infeccioso	Encefalite japonesa tipo B, encefalite pelo vírus Epstein-Barr, HIV, sífilis, doenças priônicas, neurocisticercose
"Demência do boxeador"	Encefalopatia traumática crônica secundária a múltiplos traumatismos crânioencefálicos
Outras	Hipotireoidismo, hipoparatireoidismo (síndrome de Fahr), hidrocefalia de pressão normal, hiperammonemia, doenças mitocondriais, encefalopatias autoimunes, doença de Wilson, neuroacantocitose, doença de Huntington

Tabela 82.2 Medicações antiparkinsonianas.

Medicação	Dose inicial	Manutenção (dia)	Dose máxima
Inibidores da monoamina oxidase B (IMAO): indicados para pacientes com sintomas leves, podem ser associados à levodopa. Efeitos adversos: distúrbios do sono, hipo/hipertensão. Atenção: evitar associação com inibidores da recaptação de serotonina, principalmente com a selegilina (risco de síndrome serotoninérgica)			
Selegilina	5 mg	5 a 10 mg	10 mg
Rasagilina	1 mg	1 mg	1 mg
Anticolinérgicos: indicados excepcionalmente para pacientes mais jovens com predomínio de tremor refratário às demais medicações. Efeitos adversos: retenção urinária, piora da confusão, xerostomia			
Biperideno ou triexifenidil	2 mg	4 a 12 mg	15 mg
Antagonista de receptores N-metil D-aspartato (NMDA): indicado para controle de tremor e discinesia. Efeitos adversos: livedo reticular, alucinações, edema de membros inferiores			
Amantadina	200 mg	200 a 300 mg	400 mg
Agonista dopaminérgico: auxilia no controle dos sintomas motores, pode			

ser usado a fim de evitar o aumento de levodopa no manejo das discinesias. Pode ser utilizado 1 vez/dia nas formas de liberação prolongada. Desvantagens: custo alto, frequentes efeitos adversos (sonolência, alucinações, confusão mental)

Pramipexol	0,375 mg	0,75 a 3 mg	4,5 mg
Rotigotina	2 mg	6 a 12 mg	12 mg

Precursor de dopamina + inibidores da descarboxilase periférica: promovem melhora substancial dos sintomas e são bem tolerados em pacientes mais idosos. Efeitos adversos: flutuações e discinesias motoras, constipação intestinal, náuseas, hipotensão postural

Levodopa + benserazida/carbidopa	100 a 200 mg	300 a 400 mg	1.000 a 1.500 mg
----------------------------------	--------------	--------------	------------------

Inibidores da catecol O-metiltransferase (COMT): prolongar o efeito da levodopa (tratar o wearing off); devem ser administrados com a levodopa. Efeitos adversos: discinesias, náuseas, alterações urinárias

Entacapona	200 mg (1 a 2 vezes/dia)	200 mg (3 a 4 vezes/dia)	200 mg (5 a 6 vezes/dia)
------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

A levodopa é um precursor de dopamina, além do principal fármaco no tratamento da DP, estando formalmente indicada quando o paciente apresenta limitações nas atividades diárias ou laborais, mesmo quando jovem. Deve-se prescrevê-la em pequenas doses e de modo fracionado, a fim de evitar complicações motoras, como o encurtamento do efeito da dose (*wearing off*) e as discinesias (movimentos involuntários, geralmente coreicos ou distônicos, que podem ocorrer quando o paciente está sob efeito da medicação).

Outras opções para o tratamento farmacológico consistem nos inibidores da monoaminase B (selegilina, rasagilina), nos agonistas dopamínergicos (pramipexol, rotigotina), nos anticolinérgicos (p. ex., biperideno) e na amantadina (utilizada principalmente no controle das discinesias, embora tenha efeito nos sintomas motores parkinsonianos, além de compreender uma opção em situações de difícil acesso às outras medicações). Devem-se evitar anticolinérgicos, a amantadina e a selegilina em pacientes idosos ou com declínio cognitivo pelos diversos possíveis efeitos adversos. Em pacientes acima de 65 anos, os agonistas dopamínergicos podem ser usados com cautela, pelo risco de alucinações e alteração comportamental. É preciso estar atento também à ocorrência de transtornos de controle de impulso (jogo patológico, compulsão alimentar, compulsão sexual), que podem ser desencadeados pelos agonistas dopamínergicos.

Nos pacientes com mais de 65 anos, o fármaco de escolha é a levodopa, pelo menor risco de alterações cognitivas e de comportamento. Com o uso crônico, há uma piora progressiva na resposta à medicação, com redução da estabilidade de seu efeito, o que diminui a independência para atividades diárias e promove as flutuações motoras, as discinesias, os congelamentos e as quedas. Com a progressão da doença, frequentemente será necessário prescrever associações medicamentosas para o controle de sintomas. O manejo das complicações e as indicações de terapia cirúrgica (implante de estimulador cerebral profundo) geralmente são realizados por neurologistas, motivo pelo qual não serão abordados neste capítulo.

Diagnósticos diferenciais

Além da DP, existem outras causas de parkinsonismo. O diagnóstico correto é fundamental para identificar causas reversíveis (ver Tabela 82.1), bem como para instituir o correto tratamento e a avaliação de prognóstico de maneira adequada. Os sinais de alerta ou *red flags* são úteis para chamar a atenção para características capazes de falar a favor de diagnósticos alternativos. Os *red flags* para quadros de parkinsonismo secundário são:

- Instalação bilateral simétrica
- Má resposta à levodopa
- Sintomas de tronco precoces (disfagia)
- Sintomas cerebelares
- Limitação do olhar vertical
- Sinais piramidais

- Mioclonias
- Síndrome da mão alienígena
- Sintomas de evolução rápida
- Parkinsonismo somente da marcha.

Parkinsonismo atípico

Também conhecido como Parkinson-*plus*, trata-se de um diagnóstico diferencial do quadro de DP, geralmente associado a sintomas além dos parkinsonianos. De modo geral, os pacientes não respondem bem à terapia com levodopa e têm um curso mais grave. As doenças compreendidas no grupo de parkinsonismo atípico estão resumidas na Tabela 82.3.

Parkinsonismo vascular

Geralmente diagnosticado em pacientes mais velhos e com risco cardiovascular evidente, caracteriza-se por parkinsonismo de predomínio axial e distúrbio da marcha, com sintomas mais proeminentes nos membros inferiores. Pode estar associado a sinais piramidais, declínio cognitivo ou mesmo incontinência urinária. Na neuroimagem, costuma-se flagrar sinais de isquemia prévia. Pode haver resposta ao tratamento com levodopa.

Parkinsonismo medicamentoso

Considerado a segunda causa mais comum de síndrome parkinsoniana, deve-se frequentemente diferenciá-lo de DP. Está relacionado com a exposição a uma enorme gama de medicações, como os neurolépticos típicos e atípicos (haloperidol, risperidona, olanzapina), os bloqueadores de canais de cálcio (flunarizina, cinarizina), os antieméticos (metoclopramida), o ácido valproico e a amiodarona. Em geral, nesse tipo de síndrome parkinsoniana, os sintomas iniciam de forma simétrica, o que contrasta com a assimetria inicial daqueles da DP. Pelo efeito de deposição tissular, a resolução do quadro pode se estender por até 6 a 12 meses da descontinuação da droga.

Tabela 82.3 Diagnóstico diferencial dos quadros de parkinsonismo atípico.

Atrofia de múltiplos sistemas

Doença de progressão rápida, geralmente iniciando entre 40 e 60 anos, podendo levar a óbito em 5 a 10 anos após o início dos sintomas. As manifestações clínicas consistem em:

- Disautonomia (hipotensão ortostática, disfunção urogenital)
- Sintomas cerebelares e/ou piramidais
- Resposta parcial ou inexistente ao tratamento dopaminérgico
- Outros: distúrbio comportamental do sono REM, estridor laríngeo, anterocolo, tremor

Podem-se visualizar nos estudos de ressonância de crânio nas fases mais avançadas o sinal da cruz na ponte (T2), atrofia putaminal, do tronco e do cerebelo, bem como hipersinal dorsolateral no putame (T2).

Demência com corpúsculos de Lewy

Configura a segunda causa mais frequente de demência degenerativa, estando dentro do espectro da doença de Parkinson. Manifestações:

- Demência de progressão rápida (em até 1 ano do início dos sintomas parkinsonianos) com alterações comportamentais, flutuação do nível de consciência e da atenção e psicose (predominantemente alucinações visuais complexas)
- Sonolência e distúrbio comportamental do sono REM

- Síndrome parkinsoniana
- Outros: sensibilidade à terapia neuroléptica

Paralisia supranuclear progressiva

Também conhecida como síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, geralmente tem início na 6^a década de vida e progride com potencial risco de morte em 5 a 10 anos. Não tem tratamento específico eficaz. Manifestações:

- Quedas e instabilidade da marcha desde o início da doença
- Distonia axial (principalmente retrocolo)
- Anomalias na motricidade ocular extrínseca – inicialmente limitação na mirada vertical para baixo
- A bradicinesia manifesta-se mais com redução da velocidade do que da amplitude dos movimentos
- Demência subcortical (perda de funções executivas e da fluência verbal), impulsividade, disartrofonia e disfagia nas fases avançadas

Na ressonância magnética, pode estar presente o sinal do beija-flor, que representa atrofia do tronco encefálico, predominantemente mesencefálica, com preservação da ponte

Degeneração corticobasal

Progressão assimétrica dos seguintes sintomas:

- Apraxia
- Distonia, rigidez e mioclonia focal
- Perda sensitiva cortical
- Síndrome do membro alienígena (movimentos involuntários de um membro quando o paciente assume concentração em alguma atividade)
- Afasia

BIBLIOGRAFIA

- Ben-Shlomo Y. The epidemiology of Parkinson's disease. *Baillieres Clin Neurol.* 1997;6(1):55-683.
Ben-Shlomo Y. The epidemiology of Parkinson's disease. *Baillieres Clin Neurol.* 1997;6(1):55-68.
Köllensperger M, Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, Sawires M, Scherfler C et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2008;23:1093-9.
Koller W. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology.* 2000;55(11 suppl 4):S2-S7.
McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017;89:88-100.
Parkinson J. *Essay on the shaking palsy.* London: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
Postuma RB, Berg D, Stern M, Postuma RB, Berg D, Stern M et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1591-601.
Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism – a prospective study. *Can J Neurol Sci.* 1991;18:275-8.
Schilder JC, Overmars SS, Marinus J, van Hilten JJ, Koehler PJ. The terminology of akinesia, bradykinesia and hypokinesia: past, present and future. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;37:27-35.
Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petrukevitch A, Lees A, Quinn N. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand.* 1995;91:247-50.

Parte 11

Pneumologia

Priscilla Franco • Ana Carolina Lima Resende •
Fabiana Stanzani • Lilian Ballini Caetano

INTRODUÇÃO

A asma é a pneumopatia crônica mais frequente, incidindo, em média, em 10% da população mundial, e levando à morte 346 mil pessoas anualmente. Embora seja uma doença incurável, é possível de controle, caracterizando-se por inflamação crônica das vias respiratórias, constatada de várias maneiras, mas classicamente reconhecida pelas flutuações do fluxo respiratório durante a expiração, provocando sintomas perceptíveis ao doente ou não. Quando tratada adequadamente, há melhora dessa limitação ao fluxo expiratório e o doente pode tornar-se assintomático.

No Brasil, a asma ainda é a quarta causa de internação hospitalar pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e os gastos com asma grave consomem quase 25% da renda familiar dos doentes de classes sociais menos favorecidas.

Apesar de ter havido uma queda da taxa de mortalidade da doença no país nos últimos 3 anos, ainda é considerada alta – ocorreram em média 2.339 mortes/ano entre 1980 e 2012. As maiores taxas foram encontradas nas mulheres, principalmente naquelas com mais de 75 anos, e as menores entre os 15 e 24 anos. A região Sudeste teve a maior taxa de mortalidade do país, com os óbitos geralmente ocorrendo no ambiente hospitalar. Já as regiões Norte/Nordeste apresentaram as maiores taxas de hospitalizações pela doença.

Duas políticas de saúde contribuíram para a redução da taxa de mortalidade e da melhora da qualidade de vida dos asmáticos brasileiros: a distribuição gratuita de corticosteroide inalatório (CI) a partir de 2004 e a vacinação contra *influenza* e pneumococo a partir de 2010.

A fisiopatologia da doença ainda não é compreendida em toda a sua totalidade, já que envolve uma interação complexa de fatores genéticos, exposições ambientais, estímulos infecciosos e, ainda, outros fatores específicos, que determinam um ciclo inflamatório persistente, mediado por mecanismos celulares e humorais. Determinados gatilhos deflagram uma nova onda inflamatória que dificulta a condição subjacente e determina uma piora rápida da função pulmonar.

Embora tenham uma variabilidade individual, esses estímulos geralmente são bem reconhecidos pelo próprio doente: alergênios ou irritantes inalatórios, infecções, poluentes, exercício físico, mudança climática e estresse emocional.

Atualmente, grandes avanços no campo da imunologia possibilitaram o desenvolvimento de medicações que interagem nos mecanismos inflamatórios celulares, principalmente do eosinófilo do doente com asma muito grave. Conhecidos como “biológicos”, essas novas terapias parecem bastante promissoras e visam a reduzir o número de exacerbações da doença e a quantidade de corticosteroide sistêmico usada diariamente.

DIAGNÓSTICO | CRITÉRIOS CLÍNICOS E FUNCIONAIS

A asma representa um diagnóstico muito provável quando há relato de tosse crônica, sibilância, dispneia, opressão torácica, que ocorrem principalmente à noite ou pela manhã, desencadeadas por diversos gatilhos, melhorando espontaneamente ou após o uso de medicações broncodilatadoras.

Em geral, o exame físico é inespecífico, mas a ocorrência de sibilos bilaterais pode indicar obstrução ao fluxo respiratório. Sibilos também ocorrem quando há conteúdo endobrônquico, por secreções (e a tosse as mobilizará, modificando a sua ausculta) ou por massa/corpo estranho (provocando sibilos localizados).

A confirmação da limitação do fluxo respiratório por método objetivo é fundamental. Os testes disponíveis são a espirometria, o teste de broncoprovocação e as medidas seriadas de pico de fluxo expiratório (PFE).

O registro diário do PFE é feito pelo próprio doente durante 2 semanas, quando anota seus valores matinais e vespertinos (considerando o melhor valor de três tentativas do PFE). A diferença entre o maior e o menor valor do dia é dividida pela média desses valores e expressa em percentual: a variação superior a 10% é considerada positiva e expressa uma flutuação significativa do fluxo respiratório.

A espirometria constitui a ferramenta mais usada na prática clínica para documentar distúrbio ventilatório obstrutivo e monitorar a doença. Esse tipo de distúrbio é estabelecido quando há redução da relação VEF₁/CVF em relação ao seu previsto, e sua intensidade é determinada pela porcentagem do VEF₁: ≤ 40%: acentuada, entre 41 e 59%: moderada e ≥ 60%: leve.

Grandes ganhos do VEF₁, em geral acima de 400 ml após a administração de 400 µg de salbutamol, ajudam no diagnóstico da doença. É importante, entretanto, lembrar que um terço dos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresenta variação funcional significativa.

No caso de asmáticos que fumam ou tiveram exposição à queima de biomassa, complementar a investigação da dispneia com medida da difusão do monóxido de carbono, que está normal na asma e reduzida na DPOC. Tomografia de tórax também colabora nesse diagnóstico diferencial. Em geral, asmáticos apresentam tomografia normal ou apenas discreto espessamento das paredes brônquicas. Já o achado de enfisema centro ou panlobular e bolhas são característicos da DPOC. Outros achados tomográficos podem ajudar no diagnóstico de outras doenças obstrutivas com o mesmo quadro clínico da asma, como a bronquiolite pós-infecciosa, muito comum no país, e facilmente confundida com a asma.

A espirometria pode ser normal em portadores de asma controlada ou intermitente; porém, raramente será normal nos portadores da DPOC, mesmo que eles tenham parado de fumar e estejam usando broncodilatadores regularmente.

Testes de broncoprovocação são comumente usados para outros diagnósticos diferenciais. O estímulo broncoconstritor pode ser químico ou físico. Quando se suspeita de asma ocupacional, usa-se a inalação de substâncias broncoconstritoras específicas ajustadas às condições de exposição do doente. Em outra situação, quando o doente refere sintomas recorrentes que não melhoram com broncodilatadores e o registro de PFE e a espirometria não documentam limitação ao fluxo respiratório, deve-se fazer o teste de exercício cardiopulmonar com a aplicação do protocolo de broncospasmo induzido pelo exercício. Ambos os testes têm alto valor preditivo negativo e são considerados positivos quando houver queda de 20% do valor inicial do VEF₁.

Atualmente, existe uma intensa busca por outras formas de monitorar a doença, como por meio de marcadores inflamatórios. De certo modo, esses marcadores também podem ajudar a diagnosticar e classificar a doença em fenótipos, sendo os mais conhecidos a pesquisa da quantidade de eosinófilos presentes no escarro induzido, o lavado nasal e no sangue periférico, a imunoglobulina E (IgE) e a quantificação da fração de óxido nítrico no ar exalado (FeNO). O escarro induzido e o lavado nasal são utilizados apenas no meio acadêmico e os demais estão disponíveis na prática clínica.

CONTROLE

O controle de asma significa um doente sem limitações para sua vida cotidiana, incluindo atividade física regular, utilização de broncodilatador de curta duração no máximo 2 vezes/semana, uma exacerbão a cada 2 anos e espirometria normal.

Segundo a Global Initiative for Asthma (GINA), no consenso mundial da doença, atualizado anualmente, o controle deve ser avaliado pela soma dos dados extraídos da anamnese, do exame físico e dos resultados de exames (Tabela 83.1).

No meio médico, utiliza-se amplamente um questionário que avalia a percepção que o doente tem da sua doença, o *Asthma Control Test* (ACT): ele apresenta cinco questões sobre sintomas, uso de medicação de alívio e impacto da doença nas atividades diárias. As respostas são pontuadas de 1 a 5 e aquelas que indicam maior controle recebem maior pontuação. A soma desses valores varia de 5 a 25 pontos. Os valores finais estão correlacionados com o nível de controle. No entanto, deve-se atentar que uma fração dos doentes minimiza ou maximiza seus sintomas. Portanto, esse questionário não deve ser usado de forma isolada.

A asma é classificada de acordo com o nível dos sintomas em:

- Asma bem controlada: 20 a 25 pontos
- Asma parcialmente controlada: 16 a 20 pontos
- Asma não controlada: 5 a 15 pontos.

No geral, apenas 10% dos asmáticos estão controlados. Para atingir o controle, são necessários tempo e uma parceria motivada entre médico e paciente. Incentivar o paciente a conhecer sua doença constitui o passo mais importante para essa conquista.

Outros conceitos que devem ser compreendidos ao traçar as estratégias necessárias ao controle da asma são gravidade, prevenção de riscos futuros e fenótipos da doença.

Gravidade

Asma não controlada

Sintomas frequentes e/ou crises (exacerbações). Muitos desses pacientes podem ter asma leve, ou seja, que pode ser bem controlada com baixas doses de CI, se usados regularmente.

Asma difícil de tratar

Asma não controlada, apesar de haver prescrição de tratamento preventivo em altas doses. Fatores contribuintes podem incluir diagnóstico incorreto, técnica inalatória incorreta, baixa adesão e comorbidades

Asma grave

Definida pela GINA 2019 como asma que não é controlada apesar de terapia otimizada e tratamento máximo de fatores contribuintes ou que piora quando o tratamento com doses elevadas é reduzido. Isto é, relativamente refratária aos corticosteroides (raramente refratária por completo).

Tabela 83.1 Nível de controle dos sintomas.

Parâmetros	Asma controlada (todos os parâmetros a seguir)	Asma parcialmente controlada (1 ou 2 dos parâmetros a seguir)	Asma não controlada (3 ou mais dos parâmetros a seguir)
Atividades limitadas	Nenhuma	Qualquer	
β2 de alívio	Nenhum ou < 2/semana	3 ou mais/semana	
Sintomas noturnos	Nenhum	Qualquer	
Sintomas diários	Nenhum ou < 2/semana	3 ou mais/semana	

Prevenção de riscos futuros

Significa evitar desfechos capazes de levar a mudanças irreversíveis na história natural da asma: variações frequentes no controle da doença, exacerbações, perda acelerada da função pulmonar e efeitos colaterais dos tratamentos utilizados.

Fenótipos da doença

Importantes para definir o tratamento mais adequado, principalmente na asma muito grave, os mais conhecidos são eosinofílica alérgica, eosinofílica não alérgica e neutrofílica.

A asma eosinofílica alérgica tem como biomarcador a IgE sérica, imunoglobulina produzida pela estimulação da via T2, mediadora na cascata inflamatória. O imunobiológico omalizumabe é um exemplo de medicação para esse perfil de paciente. O fenótipo não alérgico é mediado pelas interleucinas 4, 5 e 13, tendo como terapia específica os agentes anti-IL-5 (mepolizumabe) e antirreceptor da IL-5 (benralizumabe) e o antirreceptor de IL-4 (dupilumabe), ainda não disponível no Brasil. O fenótipo neutrofílico não utiliza a via T2, não há eosinofilia e é mediada pela interleucina 8. Seu tratamento baseia-se no uso de macrolídeos e da anti IL-8, ainda não disponível no mercado. A relação entre asma e obesidade está bem documentada. Mediadores inflamatórios liberados pelo tecido adiposo por uma via diferente da T2 modulam a hiperreatividade brônquica. Assim, o principal tratamento consiste na redução de peso.

CAUSAS DE INSUCESSO

Diversos fatores podem atrapalhar o controle da doença, como:

- Comorbidades: tabagismo, rinossinusite, polipose nasal, doença do refluxo gastresofágico, obesidade, síndrome da apneia do sono, distúrbios psicológicos e psiquiátricos
- Má aderência às medicações
- Exposição a gatilhos ambientais em casa e/ou no trabalho
- Erro na técnica inalatória dos diversos dispositivos.

TRATAMENTO

O tratamento recomendado pela GINA baseia-se em cinco etapas, havendo aumento gradual do número de medicações e de suas doses a cada etapa, objetivando controlar da doença, melhorando a qualidade de vida e reduzindo riscos futuros.

Deve ser iniciado com dose baixa de CI (Tabela 83.2) caso o paciente apresente um dos citados:

- Sintomas de asma > 2 vezes/mês
- Despertares noturnos em decorrência de asma > 1 vez/mês
- Qualquer sintoma de asma e fatores de risco para exacerbações.

Considerar iniciar o tratamento em uma etapa mais alta se houver:

- Sintomas de asma na maioria dos dias

Tabela 83.2 Doses e equivalentes dos corticosteroides inalatórios de acordo com a GINA.

Corticosteroides inalatórios	Dose diária total (μg)		
	Baixa	Média	Alta
Dipropionato de beclometasona (CFC)	200 a 500	> 500 a 1.000	> 1.000
Dipropionato de beclometasona (HFA)	100 a 200	> 200 a 400	> 400
Budesonida (IPO)	200 a 400	> 400 a 800	> 800
Fuorato de fluticasona (IPO)	100	-	200
Propionato de fluticasona (IPO ou HFA)	100 a 250	> 250 a 500	> 500
Fuorato de mometasona	110 a 220	> 220 a 440	> 440

CFC: clorofluoralcano; HFA: hidrofluoralcano; IPO: inaladores de pó.

- Despertares noturnos ≥ 1 vez/semana, principalmente quando de fatores de risco para exacerbação.

Etapa 1 | Medicação inalada de alívio conforme a necessidade

Utilizada conforme a necessidade, é reservada para aqueles com sintomas pouco frequentes (< 2 vezes/mês), de curta duração e sem fatores de risco para exacerbações. Considerar acrescentar dose baixa de CI para doentes com risco de exacerbações. Medicações: dose baixa de CI + formoterol de resgate ou, como alternativa, SABA (salbutamol ou fenoterol) associado a CI.

O uso de dose baixa de CI + formoterol de resgate sugerido como terapia na nova diretriz da GINA 2019 para a etapa 1 é baseado em evidências indiretas de um grande estudo que comparou o tratamento de dose baixa de CI + formoterol de resgate com SABA isolado em pacientes elegíveis para a etapa 2. As considerações mais importantes que justificam essa recomendação são:

- Pacientes com sintomas intermitentes de asma também podem apresentar exacerbações graves e potencialmente fatais
- Redução de 64% das exacerbações graves observada nos pacientes da etapa 2 do estudo que utilizaram dose baixa de CI + formoterol de resgate comparado com SABA isolado, com dose média de CI 20% menor quando comparado ao uso diário de CI.

Etapa 2 | Dose baixa de CI + SABA inalatório conforme a necessidade

Utilizada de acordo com a necessidade, reduz os sintomas e os riscos de exacerbações, hospitalização e morte relacionados com a asma. Conforme orientação da GINA 2019, o uso da combinação de dose baixa de CI + formoterol de resgate é uma opção de tratamento (*off-label*). Dois grandes estudos sobre asma leve mostraram não inferioridade para exacerbações graves quando comparados ao uso regular de CI isolado. Outras opções incluem:

- Antagonistas de receptores de leucotrienos (LTRA) + SABA conforme a necessidade: menos eficazes que doses baixas de CI; podem ser usados naqueles com asma e rinite alérgica
- Combinação de CI em dose baixa + beta-2-agonista de longa duração (LABA) + SABA conforme a necessidade: reduz os sintomas e melhora a função pulmonar em comparação ao CI. Mais caro e ineficaz para reduzir as exacerbações.

Etapa 3 | Dose baixa de CI + LABA manutenção + SABA conforme a necessidade

Para adultos/adolescentes, preferir a combinação de dose baixa de CI/LABA de manutenção com SABA, conforme a necessidade, ou a combinação de dose baixa de CI/formoterol de manutenção e alívio. Adição de LABA reduz os sintomas e exacerbações, aumenta o VEF₁ e possibilita reduzir a dose de CI. Outras opções: dose média de CI ou baixa dose CI + LTRA ou teofilina, embora seja menos eficaz que CI/LABA.

Etapa 4 | Dose moderada de CI + LABA manutenção + SABA conforme a necessidade

Utilizados conforme a necessidade, pode-se combinar dose baixa de CI/formoterol de manutenção e alívio ou dose média de CI/LABA com SABA. Outras opções (adultos ou adolescentes) incluem:

- Adicionar brometo de tiotrópico (Respimat®): usado como terapia adicional em pacientes ≥ 6 anos com exacerbações frequentes
- Adicionar LTRA
- Aumentar para combinação de dose alta de CI/LABA, embora apresente poucos benefícios adicionais e tenha riscos aumentados de efeitos colaterais
- Considerar tratamento com imunoterapia sublingual em pacientes com asma e rinite alérgicos à poeira doméstica.

Etapa 5 | Referir a um centro especializado para investigação do fenótipo da asma (recomenda-se dose alta de CI + LABA manutenção + SABA conforme a necessidade)

Adicionar tiotrópico em pacientes ≥ 6 anos com história de exacerbações, omalizumabe (anti-IgE) naqueles com asma alérgica grave e mepolizumabe (anti-IL5) na asma grave eosinofílica (≥ 12 anos). Pode-se usar corticosteroide oral.

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA E AJUSTE DO TRATAMENTO

Para avaliar a resposta e efetuar os ajustes necessários ao tratamento, devem-se considerar os seguintes pontos:

- Frequência de avaliação da asma:
 - 1 a 3 meses depois do início do tratamento; depois, a cada 3 a 12 meses
 - Durante a gestação: a cada 4 a 6 semanas
 - Após uma exacerbação: no prazo de 1 semana
- Passar para a etapa seguinte de tratamento:
 - Manter a nova etapa por 2 a 3 meses se a asma não estiver controlada
 - Verificar se há problemas como sintomas não causados pela asma, técnica incorreta do inalador, baixa adesão ao tratamento, comorbidades
 - Durante a exacerbação: subir etapa por curta duração, 1 a 2 semanas. Pode ser iniciado pelo próprio paciente de acordo com um plano de ação por escrito preestabelecido em consulta médica
- Redução do tratamento da asma:
 - Considerar se os sintomas estão bem controlados e função pulmonar estável ≥ 3 meses
 - Identificar dose eficaz mais baixa que controle sintomas e exacerbações
 - Sem infecção respiratória recente, sem plano de viagem no período e não gestante
- Espirometria: deve ser realizado no início do tratamento e a cada 3 a 6 meses para acompanhar o VEF₁. Anualmente, avaliar se há perda acelerada da função pulmonar (> 150 mL/ano). Em pacientes graves, realizar exame a cada 2 meses para redesenhar estratégias.

BIBLIOGRAFIA

- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl Med.* 2018;378:1877-87.
- Brito TS, Luiz RR, Lapa e Silva JR, Campos HS. Mortalidade por asma no Brasil 1980-2002: uma perspectiva regional. *J Bras Pneumol.* 2018;44(5):354-60.
- Cardoso TA, Roncada C, Silva ER, Pinto LA, Jones MH, Stein RT et al. Impacto da asma no Brasil: análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro. *J Brasil Pneumol.* 2017;43(3):163-8.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-73.

- Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591-604.
- Faresin SM, Santoro IL, Llarge CM, Perfeito JAJ. Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp-EPM – Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp-EPM: Pneumologia. 2. ed. Barueri: Manole; 2014. (Série Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar EPM-Unifesp.)
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Disponível em: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. Acesso em: 05 out. 2019.
- O'Byrne PM, FitzGerald M, Bateman ED, Barnes PJ. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl Med*. 2018;378:1865-76.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Supl. 1):p.S1-S46.
- Stirbulov R, Bernd LAG, Solé D. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Supl. 7):S447-S474.

Soraya Cordero • José R. Jardim

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade comum, passível de prevenção e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo respiratório em decorrência de anormalidades das vias respiratórias e/ou alveolares, geralmente causados por exposição significativa a partículas ou gases nocivos.

Muitas definições anteriores de DPOC enfatizaram os termos “enfisema” e “bronquite crônica”, que não estão incluídos na definição da doença. O enfisema, ou destruição das superfícies de troca gasosa do pulmão (alvéolos), compreende um termo patológico usado clinicamente com frequência (mas de maneira incorreta) e que descreve apenas uma das várias anormalidades estruturais presentes em pacientes com DPOC. Bronquite crônica, ou tosse e produção de escarro por pelo menos 3 meses em cada um dos 2 anos consecutivos, permanece como um termo clínica e epidemiologicamente útil, embora ocorra em apenas uma minoria de sujeitos quando do uso dessa definição.

EPIDEMIOLOGIA

A DPOC é uma das principais causas de morbimortalidade, constituindo atualmente a quarta principal causa de morte no mundo, mas está projetada para ser a terceira maior até 2020. Mais de 3 milhões de pessoas morreram de DPOC em 2012, representando 6% de todas as mortes no mundo. No Brasil, morrem, aproximadamente, 30 mil pessoas por ano com DPOC, em torno de 130 mil são hospitalizadas e o sistema público de saúde gasta mais de 100 milhões de reais por ano com os pacientes hospitalizados. O estudo PLATINO, realizado em São Paulo, encontrou a prevalência de 15,8% em pessoas acima de 40 anos. Em termos práticos, pode-se considerar a prevalência real em torno de 10% das pessoas acima de 40 anos. A DPOC representa um importante desafio de saúde pública tanto evitável quanto tratável.

FATORES DE RISCO

O tabagismo compreende o fator de risco mais bem estabelecido e estudado para DPOC – a carga tabagística total e o tempo de exposição estão intimamente relacionados com o desenvolvimento da doença em 75 a 80% dos casos. A segunda grande causa de DPOC é a exposição à queima de biomassa (fumaça de lenha), chegando a 15 a 20% dos casos. Por fim, irritantes químicos e poeira ocupacional também podem ser causas de DPOC. A influência genética está bem determinada nos casos de deficiência de alfa-1-antitripsina, e a DPOC aparece precocemente nos deficientes e que fumam.

ETIOLOGIA E FISIOPATOGENIA

A inalação do tabaco, a fumaça de lenha ou outras partículas nocivas causam inflamação pulmonar crônica com infiltração de neutrófilos, macrófagos, células T CD8+ e liberação de mediadores inflamatórios (resultando em bronquite crônica). Tal processo estabelece um estado de estresse oxidativo e excesso de proteinases, causando a destruição do tecido parenquimatoso (resultando em enfisema) e a interrupção dos mecanismos normais de reparo e defesa (resultando em fibrose de pequenas vias respiratórias). Essas alterações patológicas promovem:

- Limitação ao fluxo de ar expiratório pela diminuição da retracção elástica e pelo aumento da resistência das vias respiratórias
- Aprisionamento de ar por dificuldade do esvaziamento pulmonar
- Alterações das trocas gasosas, resultando em hipoxemia e hipercapnia
- Hipersecreção mucosa, ocasionando tosse produtiva crônica
- Hipertensão pulmonar em alguns pacientes na fase avançada da doença, decorrente da destruição da rede vascular e da vasoconstrição hipóxica.

A resposta inflamatória sistêmica contribui para a disfunção muscular esquelética e caquexia, podendo iniciar ou piorar comorbidades, como cardiopatia isquêmica, osteoporose, diabetes, anemia, síndrome metabólica, depressão e câncer de pulmão.

QUADRO CLÍNICO

Os sintomas da DPOC são crônicos, e os mais frequentes incluem tosse, expectoração e dispneia. Normalmente, a tosse é subvalorizada pelo paciente ("pigarro do fumante"), podendo ser diária ou intermitente e evoluir de seca para produtiva. A dispneia geralmente aparece alguns anos após a tosse e é progressiva, constituindo o principal sintoma associado à incapacidade física e à redução da qualidade de vida, embora também seja subvalorizada pelo paciente ("falta de ar da idade"). Muitos pacientes apenas referem espontaneamente a dispneia em uma fase mais avançada da doença, pois atribuem parte da limitação física ao envelhecimento e à falta de condicionamento físico. Por isso, a dispneia deve ser questionada objetivamente ao paciente, avaliando as suas limitações cotidianas ou por escalas, como a Escala Modificada do Medical Research Council (MMRC; Tabela 84.1).

O exame físico do paciente varia de acordo com o estadiamento da doença. Pode apresentar taquipneia, aumento do volume torácico, murmúrio vesicular diminuído e sibilância. Em estágios mais avançados, podem surgir hiperfonese de B2 em foco pulmonar, turbância jugular, refluxo hepatojugular e edema de membros inferiores, caracterizando insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale*).

Tabela 84.1 Escala Modificada de Dispneia do Medical Research Council.

Níveis	Limitações
0	Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso
1	Tenho falta de ar quando apresso o meu passo ou subo escadas ou ladeiras
2	Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar que outras pessoas de minha idade
3	Preciso parar muitas vezes pela falta de ar quando ando perto de 100 m ou poucos minutos de caminhada no plano
4	Sinto falta de ar quando não saio de casa ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DPOC deve ser considerado nos pacientes com quadro de dispneia, tosse crônica, seca ou produtiva, que apresentam história de exposição a fatores de risco para a doença (familiar, tabagismo ativo ou passivo, exposição a fumaça de lenha ou poluentes). A doença é confirmada pela limitação do fluxo de ar caracterizada pela relação fixa entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a capacidade vital forçada (CVF) abaixo de 0,70 pós-broncodilatador. No entanto, como a relação VEF₁/CVF diminui com a idade, é mais adequado avaliar a espirometria pelo limite inferior do normal (LIN), o qual leva em consideração a idade, a altura e o sexo.

Em pacientes selecionados, exames de imagem e laboratoriais devem ser realizados para afastar outras doenças pulmonares, como neoplasia pulmonar e deficiência de alfa-1-antitripsina (em todos os pacientes com DPOC, está indicada uma dosagem em qualquer idade). Os principais diagnósticos diferenciais na DPOC são:

- Asma
- Bronquiolite obliterativa
- Bronquiectasia
- Insuficiência cardíaca
- Tuberculose
- Panbronquiolite difusa.

Existem diversas classificações para caracterizar a gravidade na limitação de fluxo respiratório no distúrbio ventilatório obstrutivo. Na Tabela 84.2, encontra-se a classificação da limitação do fluxo respiratório da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) e, na Tabela 84.3, a classificação pela Diretriz Brasileira de Função Pulmonar.

EXACERBAÇÕES

Evento caracterizado pela piora dos sintomas respiratórios, com aumento da dispneia, da tosse e da secreção pulmonar, além da variação diária do paciente, e que persiste por, pelo menos, 2 dias. Podem ser precipitadas por diversos fatores, sendo o mais comum a infecção bacteriana ou viral.

Tabela 84.2 Classificação da limitação de fluxo respiratório na DPOC de acordo com a GOLD.

GOLD	VEF ₁
GOLD 1: leve	VEF ₁ ≥ 0,80% previsto
GOLD 2: moderado	50% ≤ VEF ₁ < 0,80% previsto
GOLD 3: grave	30% ≤ VEF ₁ < 0,50% previsto
GOLD 4: muito grave	VEF ₁ < 0,30% previsto

Tabela 84.3 Graduação do distúrbio ventilatório obstrutivo de acordo com a Diretriz Brasileira de Função Pulmonar.

Graduação	VEF ₁
Leve	VEF ₁ (%) ≥ 60 previsto
Moderado	VEF ₁ (%) 39 a 59 previsto
Grave	VEF ₁ (%) " 41 previsto

Pacientes que não apresentam resposta adequada ao manejo inicial da exacerbação ou apresentam uso da musculatura respiratória acessória, movimentos torácicos paradoxais, cianose central, edema periférico, instabilidade hemodinâmica, confusão mental, outras comorbidades graves, idade avançada ou apoio domiciliar insuficiente devem ser encaminhados para o serviço de emergência para tratamento hospitalar.

O tratamento das exacerbações deve ser feito com aumento das doses dos broncodilatadores em uso e o acréscimo dos broncodilatadores de curta ação fenoterol e ipratrópio para aliviar a falta de ar na dose de três *puffs* em cada vez. Devem ser associados cursos de curta duração de corticosteroides sistêmicos (prednisona ou prednisolona 40 mg VO, por 5 dias).

Antibióticos devem ser utilizados caso haja secreção purulenta, com cobertura antibiótica para *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus influenzae*; nesses casos, pode-se usar alguma fluorquinolona por 5 dias (moxifloxacino 400 mg/dia, levofloxacino 750 mg/dia ou gemifloxacino 320 mg/dia) ou amoxicilina-clavulanato 850 mg 2 vezes/dia durante 7 dias, ambos VO. Nos pacientes mais graves, com exacerbações frequentes, a cobertura para *Pseudomonas spp.* deve ser considerada (utilizar ciprofloxacino 500 mg 2 vezes/dia durante 7 dias VO).

TRATAMENTO

Tem como objetivo reduzir sintomas, a frequência e a gravidade das exacerbações e melhorar a qualidade de vida e a tolerância aos exercícios. Pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento devem ser reavaliados, especialmente para revisar a adesão ao tratamento, o uso adequado dos dispositivos inalatórios e cessar a exposição de risco.

Se o paciente já está com o tratamento otimizado e permanece com dispneia, é necessário avaliar se não há alguma outra doença associada, como doença cardiovascular ou neoplasia pulmonar. Nesse caso, é conveniente solicitar ecocardiograma e tomografia computadorizada de tórax. O tratamento da DPOC compreende os componentes não farmacológico e farmacológico.

Componentes não farmacológicos

Entre os tratamentos, incluem-se:

- Cessação do tabagismo
- Reabilitação pulmonar, incluindo exercício, educação sobre a doença, apoio psicossocial e orientação sobre nutrição
- Vacinação, anti-*influenza* e a antipneumocócica

- Oxigenoterapia (indicações: $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ ou saturação $\leq 88\%$ em repouso; PaO_2 entre 56 e 59 mmHg com evidências de cor pulmonale ou policitemia).

Componentes farmacológicos

Broncodilatadores beta-agonista e anticolinérgicos

Os broncodilatadores configuram a base do tratamento das doenças pulmonares obstrutivas, sendo sua via de administração a inalatória. Os broncodilatadores podem ser beta-2-agonistas ou anticolinérgicos. Os beta-2-agonistas de ação prolongada (LABA) podem ter tanto ação de 12 h (salmeterol, formoterol) quanto de 24 h (indacaterol, olodaterol, vilanterol), sendo os de 24 h preferencialmente utilizados por serem mais eficazes na redução da dispneia e pela melhora funcional mais acentuada e duradoura.

Aos pacientes sintomáticos e com baixo risco de exacerbação, indica-se o uso regular de um LABA de 24 h ou um agente anticolinérgico de ação prolongada (LAMA: glicopirrônio, tiotrópio e umeclidínio), além de um broncodilatador de curta ação (beta-2-agonista e/ou anticolinérgico) prescrito para alívio, quando necessário, ou como preventivo antes de realizar atividades que desencadeiam falta de ar, como carregar algo pesado, caminhar por longo período, fazer exercícios, tomar banho e ter relações sexuais.

Indica-se terapia broncodilatadora dupla (LAMA/LABA) em pacientes cujos sintomas não são bem controlados na monoterapia com broncodilatador de longa duração. A pacientes que persistem com sintomas ou exacerbações, sugere-se a terapia tripla com LAMA/LABA e corticosteroide inalatório (CI: beclometasona, budesonida, ciclesonida, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona e mometasona).

Corticosteroides

O tratamento com CI associados aos broncodilatadores está indicado para pacientes com história atual compatível com asma e exacerbações frequentes. Além de sua função na redução do processo inflamatório e broncodilatadora, atuam na diminuição das exacerbações, na progressão dos sintomas respiratórios e na melhora na função pulmonar. A contagem de eosinófilos $\geq 300 \text{ células}/\mu\text{l}$ no sangue periférico em pacientes exacerbadores pode identificar pacientes com maior probabilidade de uma resposta benéfica ao uso de LABA/CI ou terapia tripla. O efeito adverso mais comum do seu uso refere-se à candidíase oral, que pode ser reduzido com higiene oral adequada após a utilização da medicação, e à rouquidão. Aparentemente, não há benefício em usar dose máxima de CI em pacientes com DPOC. O uso regular e contínuo de corticosteroide sistêmico deve ser evitado pela relação risco-benefício desfavorável, causando osteoporose, atrofia muscular e da pele, equimoses, piora do diabetes, catarata e deposição anormal de gordura. O uso de corticosteroide sistêmico está indicado somente no período de exacerbações infecciosas e não infecciosas.

Inibidor da fosfodiesterase 4

Pacientes tratados com terapia tripla, mas que ainda apresentam exacerbações ($\text{VEF}_1 < 50\%$ do previsto) e fenótipo de bronquite crônica, podem usar roflumilaste 500 mg/dia VO como terapia complementar.

Macrolídeo

O macrolídeo com a melhor evidência disponível é a azitromicina 500 mg 3 vezes/semana VO. Com função imunomoduladora, seu uso é indicado a pacientes que permanecem com quadro de exacerbações apesar da terapêutica otimizada.

Xantinas

Medicações alternativas broncodilatadoras na DPOC (aminofilina, bamifilina e teofilina), são consideradas terapia de segunda linha. O seu uso permanece controverso por apresentarem efeito broncodilatador inferior ao dos demais fármacos, além de poderem causar eventos adversos.

N-acetilcisteína

O antioxidante N-acetilcisteína mostrou diminuir as exacerbações na DPOC, com dose de 1.200 mg/dia e ação após 3 a 6 meses de uso contínuo. Em pacientes com bronquite crônica, recomenda-se a dose de 600 mg/dia.

BIBLIOGRAFIA

- Cardoso, AP. Exacerbação da DPOC. Pulmão RJ. 2013;22(2):60-4.
- Fernandes, FLA. Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. J Bras Pneumol. 2017;43(4):290-301.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – COPD 2018. Disponível em: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf. Acesso em: 08 ago. 2019.
- Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? The Lancet Respiratory Medicine. 2015;3(8):26.

- Jardim JR, Oliveira J, Nascimento O. II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). J Bras Pneumol. 2004;30:s1-s42.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. N Engl J Med. 2018;378:18.
- Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AMB et al. PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico. J Bras Pneumol. 2013;40(1):30-7.
- Wedzicha JA. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2017;49:1600791
- Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet. 2007;370(9589):786-96.

*João Mendes Vasconcelos • Cesar Yoshito Fukuda •
Carlos A. C. Pereira*

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) formam um grupo heterogêneo de entidades clínicas que se caracterizam por níveis variados de fibrose e inflamação do parênquima pulmonar. Nos últimos anos, o entendimento nessa área se expandiu, com novas descobertas capazes de mudar o panorama para os pacientes.

O objetivo deste capítulo é fornecer uma compreensão geral desse campo para o médico não especialista, salientando as doenças mais comuns: fibrose pulmonar idiopática (FPI), pneumonite de hipersensibilidade (PH), intersticiopatias secundárias a colagenoses, relacionadas com o tabaco e sarcoidose.

CLASSIFICAÇÃO

A Figura 85.1 mostra a atual classificação das DPI, grupo cuja categorização deu um grande salto com a percepção de que apresentações clínico-epidemiológicas se associam a padrões radiológicos, que, por sua vez, guardam relação com quadros histológicos específicos.

Identificar o tipo de DPI do paciente é importante, pois o tratamento e o prognóstico mudam drasticamente dependendo da doença. Contudo, cerca de 10% das DPI persistem como não classificadas em centros de referência, situação na qual o manejo é pautado em um diagnóstico operacional, e o comportamento da enfermidade constitui um dado essencial.

QUADRO CLÍNICO

As DPI têm como sintomas principais dispneia e tosse, habitualmente sem secreção. O achado clássico do exame físico é a ausculta de crepitações em velcro bilaterais ao fim da inspiração. Algumas vezes, a suspeita surge a partir de um achado incidental em uma radiografia. Com frequência, os pacientes são tratados inicialmente com a hipótese de infecção ou edema pulmonar. A falta de resposta a essa terapêutica sugere a possibilidade de DPI como diagnóstico diferencial.

O tempo de apresentação auxilia no diagnóstico diferencial. A FPI tem um curso crônico, geralmente uma história de dispneia de mais de 1 ano; já a pneumonia intersticial aguda (PIA) e a pneumonia em organização criptogênica (POC) apresentam curso mais agudo, de semanas a poucos meses.

Pacientes com DPI fibrosantes podem apresentar exacerbões, com sobreposição de dano alveolar difuso (DAD), o que implica maiores morbidade e mortalidade, com possibilidade de agudizar a apresentação. A idade de acometimento também é outro dado importante. Pacientes com FPI habitualmente encontram-se entre os 60 e 70 anos, ao passo que a sarcoidose afeta, na maioria das vezes, indivíduos mais jovens entre 20 e 40 anos, embora haja um segundo pico em mulheres na pós-menopausa. As DPI secundárias às doenças do tecido conjuntivo costumam acometer pacientes com menos de 50 anos. A PH incide em todas as faixas etárias.

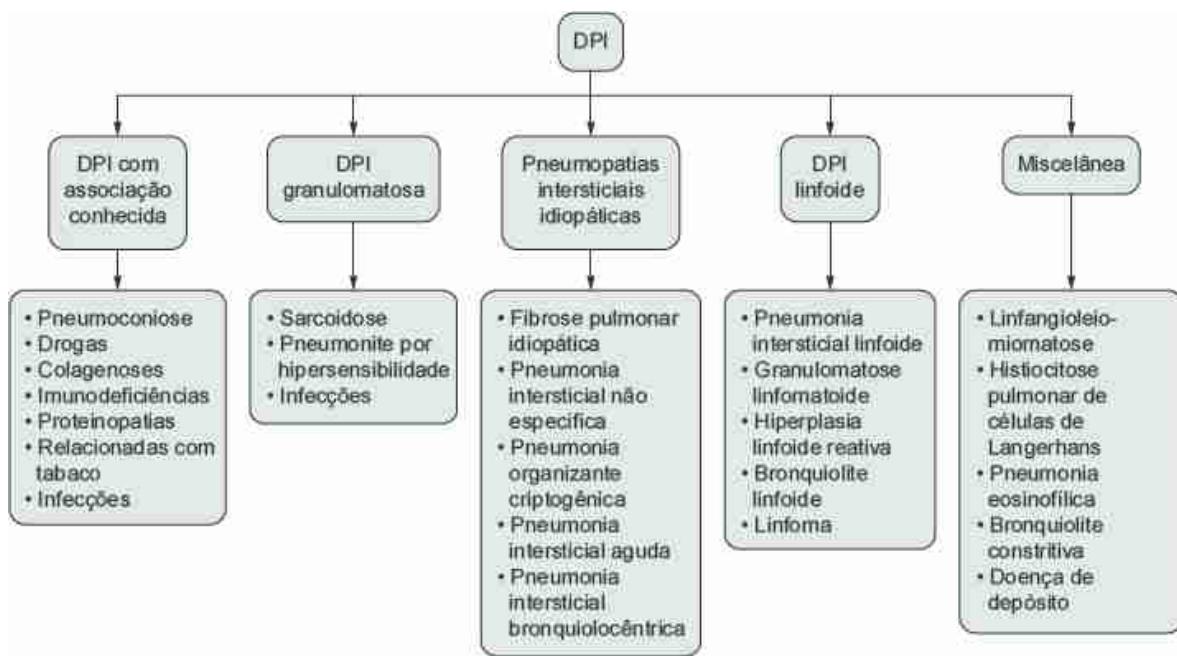


Figura 85.1 Classificação das DPI.

Investigar a história de exposições representa uma etapa imprescindível na anamnese de um paciente com suspeita de DPI. No Brasil, a PH geralmente é secundária à exposição a pássaros, mofo, travesseiros de pena e isocianatos (tintas e inseticidas). O tabagismo, por sua vez, está associado a FPI, bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial (BR-DPI), pneumonia intersticial descamativa (PID) e histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPL), além da combinação de fibrose e enfisema.

Vários medicamentos também causam DPI, sendo os mais comuns metotrexato, nitrofurantoína, bleomicina, amiodarona e agentes biológicos e antineoplásicos diversos. A história ocupacional também tem grande relevância. As pneumoconioses mais prevalentes no Brasil são a silicose, a pneumoconiose dos trabalhadores de carvão, a pneumoconiose por poeiras mistas (poeiras minerais com baixo teor de sílica cristalina) e a asbestose.

A anamnese e o exame físico, além de levantarem a suspeita de DPI, são capazes de sugerir etiologias específicas e estimar a gravidade e o prognóstico da doença. Sinais de insuficiência cardíaca direita e cianose relacionam-se com piores desfechos. Baqueteamento digital está presente em um terço dos casos de FPI, associando-se a um pior prognóstico. A Tabela 85.1 mostra sinais extrapulmonares de diferentes etiologias de DPI.

Tabela 85.1 Sinais extrapulmonares de etiologias de doenças pulmonares intersticiais.

Achado clínico	Condição associada
Hipertensão arterial sistêmica	Colagenose, neurofibromatose, doença de Goodpasture, vasculite sistêmica
Pele	
Lúpus discoide	LES, LES induzido por droga
Rash maculopapular	Induzido por droga, amiloidose, colagenose, doença de Gaucher
Heliotropo, pápulas de Gottron, poiquilodermia	Dermatomiosite
Mão de mecânico	Síndrome antissintetase
Pápulas em palmas, lesões ulceradas	Dermatomiosite amiopática

Telangiectasia, esclerodactilia, hipo/hiperpigmentação, úlceras digitais	Esclerodermia
Fenomeno de Raynaud	Colagenoses
Manchas café com leite, neurofibromas	Neurofibromatose
Purpura palpável	Vasculite sistêmica, colagenose
Hiperpigmentação reticulada, distrofia ungueal, leucoplasia mucosa	Disqueratose congênita
Albinismo	Síndrome de Hermansky-Pudlak
Calcinose	Dermatomiosite, esclerodermia
Nodulos subcutâneos	Artrite reumatoide, neurofibromatose,
Eritema nodoso	Sarcoidose, colagenose, doença de Behçet, doença inflamatória intestinal, histoplasmose, coccidioidomicose
Olhos	
Uveíte	Sarcoidose, doença de Behçet, espondilite anquilosante
Esclerite	Vasculite ANCA-associada, LES, sarcoidose
Ceratoconjuntivite seca	Síndrome de Sjögren
Mancha vermelho-cereja na mácula, halo macular	Doença de Niemann-Pick
Sistemas reticuloendotelial e hematológico	
Linfonodomegalia periférica	Sarcoidose, linfangite carcinomatosa, PIL, linfoma, LAM
Hepatoesplenomegalia	Sarcoidose, HPL, colagenose, amiloidose, PIL
Anemia, trombocitopenia, medula hipocelular	Disqueratose congênita
Coração	
Pericardite, derrame pericárdico	Colagenose, LAM, pneumonite actínica
Cardiomiotia	Sarcoidose, LES, vasculite ANCA-associada
Musculoesquelético/neurológico	

Fraqueza muscular	Colagenose, drogas, sarcoidose
Lesões de sistema nervoso	HPL, doença de Niemann-Pick, neurofibromatose, sarcoidose, LES, vasculite sistêmica, esclerose tuberosa
Artrite	Vasculite ANCA-associada, artrite reumatoide, LES, sarcoidose
Renal	
Glomerulonefrite	Síndrome de Goodpasture, vasculite ANCA-associada, sarcoidose
Síndrome nefrótica	Amiloidose, induzido por droga, sarcoidose, LES
Massas renais	Esclerose tuberosa, LAM
Outros	
Diarreia, dor abdominal, hematoquezia	Pneumopatia associada à doença inflamatória intestinal
Aumento de glândulas salivares ou lacrimais	Sarcoidose, síndrome de Sjögren, doença relacionada com IgG4
Anormalidades pleurais	Colagenose, LAM, asbestose

LES: lúpus eritematoso sistêmico; ANCA: anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; PIL: pneumonia intersticial linfocítica; LAM: linfangioleiomomatose; HPL: histiocitose pulmonar de células de Langerhans.

INVESTIGAÇÃO

Idealmente, a investigação deve ocorrer em centros de referência, a partir de diversas ferramentas úteis. Apesar de muitas condições serem caracterizadas por seu padrão histológico, a amostra tecidual nem sempre é necessária. Muitas vezes, um quadro clínico e epidemiológico característico associado a um padrão radiológico típico são suficientes para o diagnóstico, dispensando a biopsia.

Investigação radiológica

A radiografia comum não é sensível ou específica o suficiente para uma propedêutica adequada, embora costume ser o primeiro teste solicitado. Comparar radiografias de diferentes datas é útil para averiguar a temporalidade dos achados. Alguns padrões específicos podem sugerir diferentes etiologias (p. ex., acometimento de lobos superiores ou inferiores, linfadenopatia hilar).

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) constitui um divisor de águas, sendo capaz de estreitar significativamente o leque de diagnósticos diferenciais. A comparação de imagens obtidas em posição supina e prona é útil para remover artefatos criados pela gravidade. Já a aquisição de imagens obtidas na inspiração e na expiração possibilita a detecção de aprisionamento respiratório ou “mosaico”, padrão comum na PH e nas bronquiolites.

Testes de função pulmonar

O padrão típico da espirometria de pacientes com DPI é restritivo, com a razão do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) pela capacidade vital forçada (CVF) normal, porém VEF_1 e CVF reduzidos. A coexistência de fibrose e enfisema pode fazer com que os valores espirométricos fiquem preservados. A plethysmografia geralmente mostra volumes pulmonares reduzidos. A capacidade de difusão do monóxido de carbono (DCO) pode estar reduzida e tem valor prognóstico. Classicamente, as DPI resultam em hipoxemia que surge ou se agrava durante os esforços.

Broncoscopia

A coleta do lavado broncoalveolar (LBA) auxilia na exclusão de quadros infecciosos e propicia a análise do diferencial celular, o qual, quando associado a um contexto adequado, pode ser diagnóstico, como ocorre no

caso da PH, da pneumonia eosinofílica e da proteinose alveolar.

Outra ferramenta útil é a biopsia transbrônquica, sobretudo na sarcoidose que, entre as DPI, compreende aquela com melhor rendimento diagnóstico. Novas técnicas têm surgido com possibilidade de melhorar a acurácia da amostragem obtida pela broncoscopia. A criobiopsia fornece maior quantidade de tecido com menor quantidade de artefatos, porém não está amplamente disponível. A ultrassonografia por broncoscopia (EBUS) possibilita a visualização e a biopsia de linfonodos quando, por exemplo, há suspeita de sarcoidose.

Biopsia cirúrgica

A biopsia cirúrgica, aberta ou por videotoracoscopia (VATS), fornece quantidades adequadas de tecido pulmonar, entretanto não constitui um procedimento isento de complicações. Múltiplas amostras são necessárias de, pelo menos, dois a três lobos, tornando-se possível a coexistência de padrões histológicos distintos no mesmo paciente. A biopsia pode fornecer dados que auxiliam no estabelecimento do diagnóstico, porém deve ser sempre correlacionada com os dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e radiológicos.

Estudos estimam que a mortalidade associada à biopsia por VATS fica em torno de 1,5% em procedimentos eletivos. Entre as complicações relativas ao procedimento, citam-se fístulas aéreas, exacerbão da DPI, sangramento, cicatrização prolongada da ferida cirúrgica e dor crônica. A mortalidade aumenta com a idade.

A discussão multidisciplinar envolvendo pneumologistas, radiologistas e patologistas é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico, importante também para selecionar pacientes que mais se beneficiarão da biopsia pulmonar. A Figura 85.2 sintetiza a investigação das DPI.

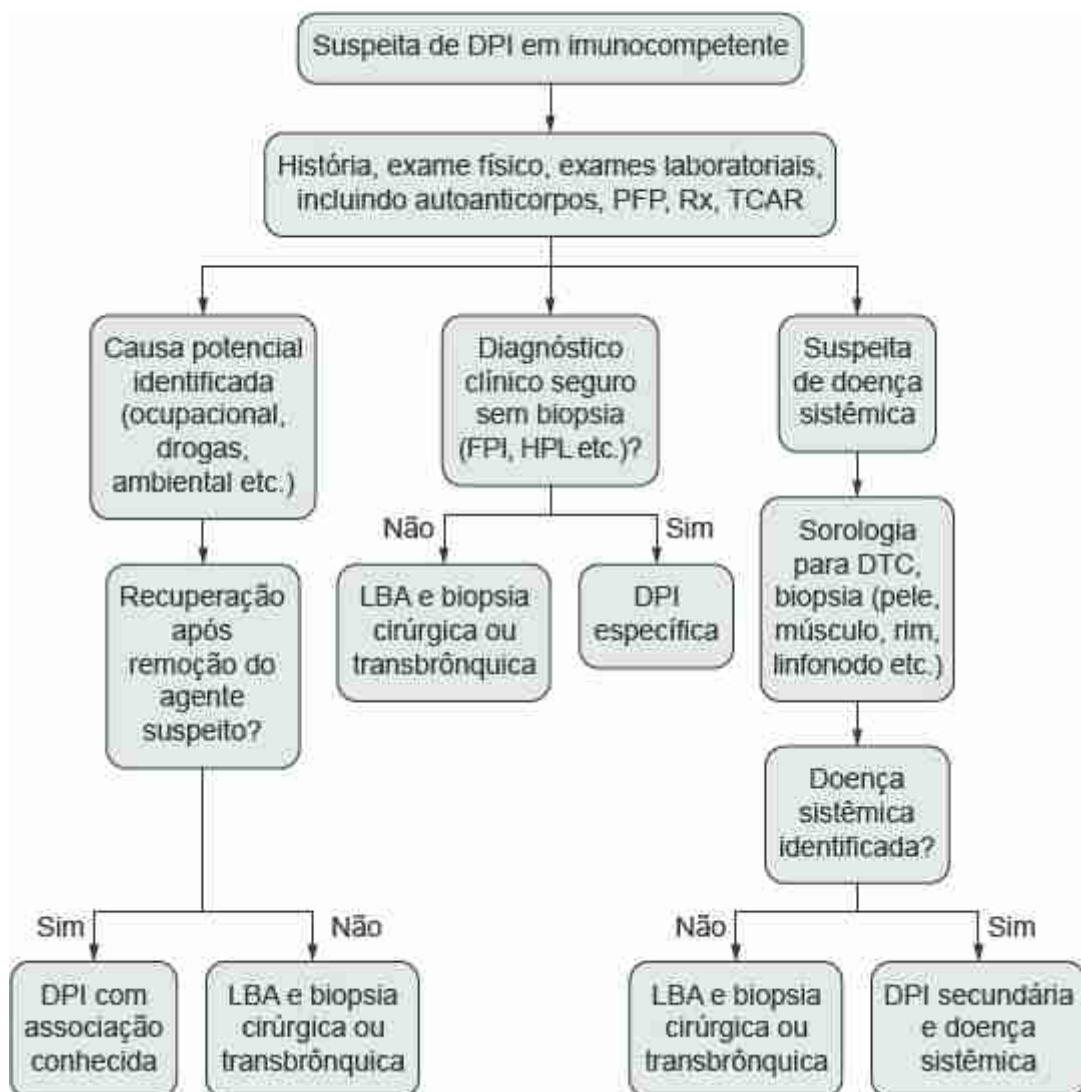


Figura 85.2 Investigação das DPI. PFP: prova de função pulmonar; Rx: radiografia; HPL: histiocitose pulmonar de células de Langerhans; DTC: doenças do tecido conjuntivo.

DOENÇAS INTERSTICIAIS PULMONARES ESPECÍFICAS

As DPI têm uma história natural e fisiopatologias bastante diferentes, o que resulta em estratégias terapêuticas distintas. Se as medicações antifibróticas são a escolha no caso da FPI, em outros a imunossupressão representa a base do tratamento. Em alguns casos na PH, o afastamento do antígeno causador pode ser suficiente. A seguir, serão apresentados detalhes sobre as DPI mais importantes na prática clínica.

Fibrose pulmonar idiopática

A FPI, a pneumonia intersticial idiopática (PII) mais comum, caracteriza-se por ser uma doença limitada ao pulmão, crônica, progressiva e de prognóstico reservado com sobrevida média de 3 anos após o diagnóstico.

Acomete principalmente homens e indivíduos com mais de 60 anos, embora sua forma familiar possa levar ao acometimento mais precoce, dos 40 aos 60 anos. Entre os fatores de risco, estão o tabagismo, a doença do refluxo gastresofágico (DRGE), infecções virais e algumas exposições, como ao pó de madeira e à sílica. Os pacientes se apresentam com história de sintomas pulmonares crônicos, principalmente dispneia progressiva e tosse seca. No exame físico, merecem destaque os estertores em velcro e o baqueteamento digital. Eventualmente, o primeiro contato com o médico pode se dar no contexto de uma exacerbção aguda da FPI.

A TCAR é uma ferramenta indispensável. O padrão radiológico típico é chamado de pneumonia intersticial usual (PIU), que consiste em zonas de faveolamento de predomínio basal e subpleural, com ou sem bronquiectasias ou bronquioloespasmos de tração. Opacidades em vidro fosco podem surgir, porém não como achado predominante, e sim habitualmente sobrepostas às opacidades reticulares.

Para o diagnóstico de FPI, é necessária a exclusão de outras causas de DPI associadas ao padrão tomográfico de PIU ou a combinações específicas de padrões tomográficos e histológicos.

As provas de função pulmonar são úteis na avaliação de gravidade e prognóstico. O principal parâmetro utilizado nos estudos das medicações antifibróticas foi a redução da velocidade de declínio da CVF.

O padrão histológico característico da FPI também é o de PIU, caracterizado por distorção da arquitetura pulmonar, faveolamento, acometimento pulmonar heterogêneo (áreas de fibrose e de parênquima normal) e focos fibroblásticos. As regiões subpleurais e paraseptais são as mais frequentemente acometidas.

O nintedanibe e a pirfenidona são dois dos novos fármacos com a capacidade de interferir na história natural da FPI. A pirfenidona é uma medicação oral que age inibindo o TGF-beta (potente mediador fibrogênico), reduzindo a síntese de colágeno e da matriz extracelular e a proliferação de fibroblastos, contudo seu mecanismo de ação exato não é conhecido. A dose preconizada é de 2.403 mg/dia dividida em três tomadas.

O nintedanibe, por sua vez, é um bloqueador do receptor de múltiplas tirosinoquinases que promove a inativação de receptores celulares para mediadores envolvidos no desenvolvimento da fibrose pulmonar. A dose é de 150 mg VO 2 vezes/dia, com a necessidade de monitoramento da função hepática, assim como a pirfenidona. A diarreia constitui o principal efeito colateral do nintedanibe, surgindo em aproximadamente 60% dos pacientes.

Por se tratar de uma condição primariamente fibrosante, o uso de medicações imunossupressoras não faz parte do seu manejo. O refluxo gastresofágico (RGE) é frequente na FPI, entretanto sua participação na fisiopatologia da doença ainda não é muito clara. Apesar disso, a diretriz de 2015 da American Thoracic Society (ATS), da European Respiratory Society (ERS), da Japanese Respiratory Society (JRS) e da Latin American Thoracic Society (ALAT) indica o seu tratamento rotineiro para todos os pacientes.

A hipertensão pulmonar (HP) também é uma complicação comum e está relacionada com pior sobrevida, ainda que não existam evidências para o emprego de terapias específicas para o seu tratamento.

A reabilitação pulmonar e a educação do paciente são partes importantes do tratamento. Discutir sobre cuidados paliativos precocemente é recomendado, abordando especialmente a questão de suporte ventilatório em caso de deterioração. Fazem parte do manejo avaliar a necessidade de suporte de oxigênio e o transplante pulmonar (ver Tabela 85.1).

Pneumonite de hipersensibilidade

A PH é causada por uma reação imune exagerada a um antígeno inalatório, para a qual o tabagismo representa um fator protetor, com menos de 5% dos pacientes sendo fumantes ao diagnóstico. Pode ser aguda, podendo apresentar sintomas como febre e mialgia associados ao quadro respiratório, e crônica, que exibe, frequentemente, componente fibrótico exuberante, o que pode causar diagnóstico equivocado de FPI ou pneumonia intersticial não específica (PINE). Ao exame físico, além das crepitações, os graxidos (em inglês, squawks) podem ocorrer na auscultação respiratória indicando componente de bronquiolite.

Os achados sugestivos na TCAR são opacidades em vidro fosco, nódulos centrolobulares profusos e padrão em mosaico, indicando aprisionamento respiratório. Distribuição preferencial em lobos superiores, embora apenas em 25% dos casos, ou peribroncovascular são sugestivas.

O diagnóstico pode ser feito sem a necessidade de biopsia quando o paciente apresenta história clínica-epidemiológica compatível associada a TCAR sugestiva e um dos seguintes fatores: linfocitose no LBA, piora

com a reexposição ou melhora com o afastamento do antígeno suspeito. Na ausência dessas combinações, deve-se considerar a biopsia pulmonar.

O padrão histológico clássico refere-se à associação de áreas de pneumonia intersticial crônica temporalmente uniforme, granulomas não necróticos e focos de bronquiolite obliterante, uma composição que possibilita o diagnóstico mesmo na ausência de um antígeno conhecido. Padrões de PINE, PIU, DAD, pneumonia organizante (PO), pneumonia intersticial bronquiolocêntrica e bronquiolite constrictiva também podem ocorrer e, quando houver outras evidências que sugiram PH, o diagnóstico deve ser considerado provável.

Não existem ensaios clínicos randomizados a respeito do manejo de PH crônica. O principal objetivo é identificar o agente e removê-lo. Em sintomas agudos e quando evitar o agente não é suficiente, corticosteroides podem ser utilizados. Pode-se tentar empregar imunossupressores como o micofenolato e a azatioprina em casos mais graves.

Intersticiopatias relacionadas com colagenoses

As colagenoses podem causar uma série de padrões de DPI, além de ocasionar vasculite, lesões em vias respiratórias, pleura, musculatura respiratória e vasculatura pulmonar. As medicações utilizadas em seu manejo também podem cursar com dano ao interstício pulmonar, em especial o metotrexato.

A forma mais comum de DPI nas colagenoses é a PINE, que, na TCAR, se caracteriza por áreas em vidro fosco bilaterais, opacidades reticulares irregulares e bronquiectasias de tração. A região subpleural pode ser pouparada na PINE, fator que pode ajudar na diferenciação em relação a outros padrões tomográficos. Regiões de consolidação sugerem um componente de PO associado a PINE. O padrão de PIU também pode ocorrer, principalmente na artrite reumatoide. A biopsia cirúrgica raramente é empregada, estando reservada para casos de evolução desfavorável ou padrões tomográficos atípicos quando há dúvida diagnóstica.

As provas de função pulmonar informam melhor a repercussão da doença do que a TCAR. A importância do declínio funcional tem impacto na conduta. O tratamento se baseia no uso de medicações imunossupressoras. Além dos corticosteroides, a ciclofosfamida, o micofenolato e a azatioprina representam opções. Existem poucos ensaios clínicos randomizados para guiar o tratamento nessa área.

Intersticiopatias relacionadas com o tabaco

O tabagismo está relacionado com várias DPI. Dentro das PII, o tabaco é fator de risco para FPI e apresenta uma relação íntima com a BR-DPI e a PID. Outra DPI relacionada com o tabaco é a HPL. Além das doenças já mencionadas, diversas alterações intersticiais que não se configuram como DPI específicas são descritas em pacientes tabagistas.

A BR-DPI e a PID se caracterizam por macrófagos pigmentados, que podem ser visualizados tanto na biopsia quanto no LBA. Em casos típicos, a BR-DPI pode ser diagnosticada sem biopsia, enquanto a PID, especialmente por ser mais extensa e assemelhar-se algumas vezes a PINE ou BR-DPI grave, somente pode ter seu diagnóstico definitivo com biopsia. A HPL apresenta uma composição típica na TCAR, o que torna possível o diagnóstico em um contexto clínico sugestivo, mesmo na ausência de biopsia. A TCAR mais típica apresenta nódulos e cistos acometendo lobos superiores. A pedra angular do tratamento desse grupo de DPI consiste na cessação do tabagismo.

Sarcoidose

Doença inflamatória granulomatosa sistêmica de origem desconhecida, dispõe de algumas formas clássicas de apresentação e pode ter um curso autolimitado ou crônico persistente. Os sintomas pulmonares mais comuns são dispneia, tosse e sibilos. Outros órgãos comumente acometidos são olhos, pele, coração, fígado e linfonodos.

A TCAR mostra, além de linfonodomegalia hilar, opacidades nodulares de distribuição perilinfática predominando em campos superiores. Com a progressão da doença, ficam evidentes a distorção da arquitetura pulmonar, as bandas parenquimatosas e as bronquiectasias. A espirometria pode ser normal ou apresentar padrão restritivo ou obstrutivo. A HP pode ocorrer secundariamente à fibrose pulmonar ou ao acometimento de vasos pulmonares. O LBA revela linfocitose; a relação de linfócitos T CD4:CD8 maior que 3,5 é pouco sensível.

A conduta pode ser expectante diante de casos brandos. Quando se opta por tratamento farmacológico, os corticosteroides representam a primeira opção. Faz parte do manejo avaliar acometimento cardíaco pela doença em todos os pacientes na ocasião do diagnóstico. A sarcoidose pode desencadear arritmias fatais, portanto são indicados eletrocardiograma, Holter de 24 h e ecocardiograma na avaliação inicial.

CONDIÇÕES ASSOCIADAS

A DRGE compreende um fator que contribui para a exacerbação de DPI. A macroaspiração pode causar dano pulmonar significativo. Áreas de consolidação associadas a nódulos com padrão de árvore em brotamento são visualizadas. A microaspiração também é um mecanismo de lesão que pode provocar fibrose. O diagnóstico de fibrose pulmonar associado à microaspiração pode ser realizado unindo-se evidências como pHmetria e manometria esofágicas alteradas, fibrose pulmonar bronquiolocêntrica em TCAR ou biopsia,

predomínio de lesões em lobo médio e língula e bronquiectasias separadas de áreas de fibrose. As indicações de oxigenoterapia na FPI são:

- $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ e/ou $\text{SpO}_2 \leq 88\%$ em repouso
- $\text{PaO}_2 = 56 \text{ a } 59 \text{ mmHg}$ e/ou $\text{SpO}_2 = 89\%$, em repouso, se houver evidência de HP e/ou hematócrito $> 55\%$
- Durante esforços ou durante o sono, na presença de $\text{SpO}_2 \leq 88\%$ nessas situações.

BIBLIOGRAFIA

- Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. Eur Resp Rev. 2014;23:40-54.
- Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH da, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. J Bras de Pneumol. 2015;41:454-66.
- Baldi BG, Pereira CAC. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras de Pneumol. 2012;38(Supl. 2):s1-s133.
- Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. N Engl J Med. 2011;364:656-65.
- Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med. 2007;357:2153-65.
- Kalchmei-Dekel O, Galvin JR, Burke AP, Atamas SP, Todd NW. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis: a practical approach for general medicine physicians with focus on the medical history. J Clin Med. 2018;7:476-503.
- Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis – FDA Review of Pirfenidone and Nintedanib. N Engl J Med. 2015;372:1189-91.
- Kouranos V, Miranda G, Corte TJ, Renzoni EA. New treatment paradigms for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med. 2018;24:453-60.
- Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2018;378:1811-23.
- Martinez FJ, Andrade JA de, Anstrom KJ, King Jr TE, Raghu G. (The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network). Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370:2093-101.
- Mikolasch TA, Garthwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. Clinical Medicine. 2016;16(6):s71-s78.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D et al. (CAPACITY Study Group). Pirfenidone in Patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY) – two randomised trials. Lancet. 2011;377:1760-9.
- Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and n-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2012;366:1968-77.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(5):e48-e68.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U et al. (INPULSIS Trial Investigators.) Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370:2071-82.
- Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis – A common pathway to organ injury and failure. N Engl J Med. 2015;372:1138-49.
- Ryerson CJ, Collard HR. Update on the diagnosis and classification of ILD. Curr Opin Pulm Med. 2013;19:453-9.
- Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. Am J Respir Crit Care Med. 2016;196:690-9.
- Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. Lancet Respir Med. 2018;6(5):389-402.
- Suzuki A, Kondoh Y, Fischer A. Recent advances in connective tissue disease related interstitial lung disease. Expert Rev Respir Med. 2017;11:591-603.
- Travis W, King TE. American Thoracic Society-European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:277-304.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG et al. An Official American Thoracic Society-European Respiratory Society Statement – Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:733-48.
- Troy L, Corte T. Interstitial lung disease in 2015: where are we now? AFP. 2015;44(8):546-52.
- Wallis A, Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseases. BMJ. 2015;350. Disponível em: <https://www.bmjjournals.org/content/350/bmj.h2072.full>. Acesso em: 28 nov. 2018.
- Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T et al. (COPDGene Investigators). Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. N Engl J Med. 2011;364:897-906.

Bruna C. Torres Furlan • Gabriela Costa Mastela •
Eloara Vieira Machado Ferreira Alvares da Silva Campos

INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar (HP) é uma condição hemodinâmica definida pelo aumento da pressão da artéria pulmonar média (PAPm) em repouso > 20 mmHg, avaliado por cateterismo cardíaco direito (CAT D). Múltiplas condições clínicas podem estar relacionadas com o surgimento da HP por mecanismos fisiopatológicos diferentes, como alterações diretamente associadas a vasos pulmonares (hipertensão arterial pulmonar, HAP – grupo I) ou que atuem indiretamente sobre eles, como pela congestão passiva decorrente de doenças cardíacas esquerdas (HP venosa – grupo II), por destruição do parênquima pulmonar e/ou presença de hipoxemia (HP grupo III), por doenças tromboembólicas pulmonares crônicas (HPTEC – grupo IV) ou mecanismos pouco claros e/ou multifatoriais (grupo V). A classificação clínica atual da HP teve por objetivo incluir, em cada grupo, pacientes com achados fisiopatológicos semelhantes, mesmas características hemodinâmicas e direcionar a estratégia do tratamento (Tabela 86.1).

Tabela 86.1 Classificação clínica da hipertensão pulmonar.

Grupo 1: HAP

- 1.1 HAP idiopática
- 1.2 HAP hereditária
- 1.3 HAP induzida por drogas e toxinas
- 1.4 HAP associada a:
 - 1.4.1 Doença do tecido conjuntivo
 - 1.4.2 Infecção pelo HIV
 - 1.4.3 Hipertensão portal
 - 1.4.4 Doença cardíaca congênita
 - 1.4.5 Esquistossomose
- 1.5 HAP respondedoras em longo prazo aos bloqueadores dos canais de cálcio
- 1.6 HAP com características evidentes do envolvimento de vasos venosos/capilares
- 1.7 HP persistente da síndrome do recém-nascido

Grupo 2: HP decorrente de doença cardíaca esquerda

- 2.1 HP decorrente de insuficiência cardíaca com FEVE preservada
- 2.2 HP decorrente de insuficiência cardíaca com FEVE reduzida
- 2.3 Doença cardíaca valvular
- 2.4 Condições cardiovasculares congênitas/adquiridas que causam HP pós-capilar

Grupo 3: HP decorrente de doenças pulmonares e/ou hipoxia

- 3.1 Doença pulmonar obstrutiva
- 3.2 Doença pulmonar restritiva
- 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo/obstrutivo
- 3.4 Hipoxia sem doença pulmonar
- 3.5 Transtornos pulmonares do desenvolvimento

Grupo 4: HP por obstrução da artéria pulmonar

- 4.1 HP tromboembólica crônica
- 4.2 Outras obstruções da artéria pulmonar

Grupo 5: HP com mecanismos pouco claros e/ou multifatoriais

- 5.1 Doenças hematológicas
- 5.2 Distúrbios sistêmicos e metabólicos
- 5.3 Outros
- 5.4 Cardiopatias congênitas complexas

QUADRO CLÍNICO

A HP é clinicamente caracterizada por intolerância progressiva aos esforços, decorrente do aparecimento de insuficiência cardíaca direita por perda dos mecanismos de adaptação do ventrículo direito e do aumento da resposta ventilatória desencadeada pela elevação do espaço morto fisiológico.

A avaliação clínica dos pacientes com HP é feita utilizando-se a classificação funcional modificada da New York Heart Association, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS; Tabela 86.2).

Os sintomas são inespecíficos (dispneia, fadiga, angina e síncope ou pré-síncope), os sintomas em repouso ocorrem em casos avançados e os sinais físicos incluem hiperfonesse de segunda bulha cardíaca no foco pulmonar e, menos comumente, sopro pansistólico de regurgitação tricúspide, sopro diastólico de regurgitação pulmonar e/ou presença de terceira bulha cardíaca. A auscultação pulmonar em geral é normal. Estase jugular, hepatomegalia, ascite, edema periférico e sintomas de baixo débito indicam HP descompensada, caso em que se deve considerar modificação recente de hábitos alimentares (aumento de ingestões hídrica e/ou salina), má aderência ao tratamento, arritmias, infecção recente, embolia pulmonar e/ou uso de outras medicações, como betabloqueadores.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Na maior parte das vezes, a suspeita de HP se dá pela investigação de dispneia, iniciando-se pela realização de exames em repouso (ver Capítulo 3). O ecodopplercardiograma transtorácico (ECO_{TT}) é o principal exame de triagem na investigação da HP, uma vez que possibilita estimar a medida da pressão de artéria pulmonar sistólica (PAPs) e avaliar disfunção de ventrículo direito (VD). Entretanto, mais importante que a PAPs é a medida da velocidade de regurgitação da tricúspide (VRT) para classificação de probabilidade de HP (Tabela 86.3).

Tabela 86.2 Classe funcional para hipertensão pulmonar de acordo com a Organização Mundial da Saúde.

Classe	Definição
I	Pacientes com HP, mas sem limitação de suas atividades físicas. Esforço habitual não causa dispneia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope
II	Pacientes com HP e leve limitação de suas atividades físicas. Confortáveis ao repouso. Esforço habitual causa dispneia ou

	fadiga, dor torácica ou pré-síncope
III	Pacientes com HP e pronunciada limitação de suas atividades físicas. Confortáveis ao repouso. Esforço físico menor que o habitual causa dispneia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope
IV	Pacientes com HP e sintomas para a realização de qualquer atividade física. Manifestam sinais de insuficiência cardíaca direita. Dispneia ou fadiga podem estar presentes mesmo em repouso. Desconforto está aumentado para qualquer atividade física

Tabela 86.3 Estimativa de probabilidade da ocorrência de hipertensão pulmonar baseada nos achados do ecodopplercardiograma.

Pico de velocidade da regurgitação tricúspide m/s	Existência de outros “sinais de HP” ecocardiográficos	Probabilidade ecocardiográfica de HP
≤ 2,8 ou não mensurável	Não	Baixa
≤ 2,8 ou não mensurável	Sim	Intermediária
2,9 a 3,4	Não	
2,9 a 3,4	Sim	Alta
> 3,4	Não necessária	

Exames complementares

Após o ECO_{TT}, prossegue-se a investigação excluindo-se as principais causas de HP: doenças cardíacas esquerdas (grupo II, cerca de 80% casos) e as pulmonares (grupo III, cerca de 10% casos). Dessa forma, a história clínica, o eletrocardiograma e o ECO_{TT} são importantes para avaliar disfunções cardíacas sistólica e/ou diastólica, doença valvar ou cardiopatias congênitas.

Muitas vezes, a disfunção diastólica apenas será confirmada pela CAT D. Em relação às doenças respiratórias, geralmente associadas à hipoxemia e/ou à hipercapnia, a DPOC é a principal causa. Exames como espirometria, medidas de volumes pulmonares e difusão do monóxido de carbono, tomografia de tórax de alta resolução e polissonografia naqueles com história suspeita de doença do sono auxiliam nessa avaliação.

Afastando-se os pacientes com doenças relacionadas com o grupo II ou III, de modo obrigatório, independentemente de antecedente de evento tromboembólico prévio ou não, a investigação para HPTEC é mandatória (30 a 40% dos casos não têm história prévia).

O exame de triagem consiste na cintilografia pulmonar de perfusão, naqueles pacientes com radiografia de tórax normal, não sendo fundamental a fase inalatória. Diferentemente do TEP agudo, a angiotomografia de tórax será solicitada nos casos de cintilografia alterada para confirmação de HPTEC (exame normal exclui HPTEC), decisão sobre tratamento e diagnósticos diferenciais (agenesia ou estenose de artéria pulmonar, angiossarcoma ou mediastinite fibrosante).

Se todas as etapas anteriores forem negativas, os pacientes deverão ser avaliados para possíveis causas relacionadas com a HAP (grupo I), apenas definindo-se como HAP idiopática após a exclusão de todas as outras etiologias. Na maioria das vezes, os pacientes com HP grupo V já têm diagnóstico etiológico anterior ao surgimento da HP. Pacientes classificados como grupos I ou IV e aqueles que se encaixam nos grupos II, III e V, mas com alterações desproporcionais apesar do tratamento da causa primária, devem ser encaminhados para centros de referência. A Figura 86.1 apresenta as ações para diagnóstico etiológico da HP.

Cateterismo cardíaco direito

É obrigatório para confirmar o diagnóstico hemodinâmico de HP, principalmente nos pacientes com HAP ou HPTEC. A HP em repouso é definida quando a PAPm for pulmonar > 20 mmHg associada à medida da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP ≤ 15 ou > 15 mmHg) e da resistência vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 UW (Tabela 86.4).

Outras indicações do CAT D são diagnóstico de cardiopatias congênitas, disfunção diastólica (em repouso ou exercício), avaliação de gravidade e prognóstico da HAP (avaliando principalmente o índice cardíaco, o volume sistólico, a resistência e a complacência vascular pulmonar), como um dos critérios de operabilidade de HPTEC e para avaliar a resposta vasodilatadora aguda.

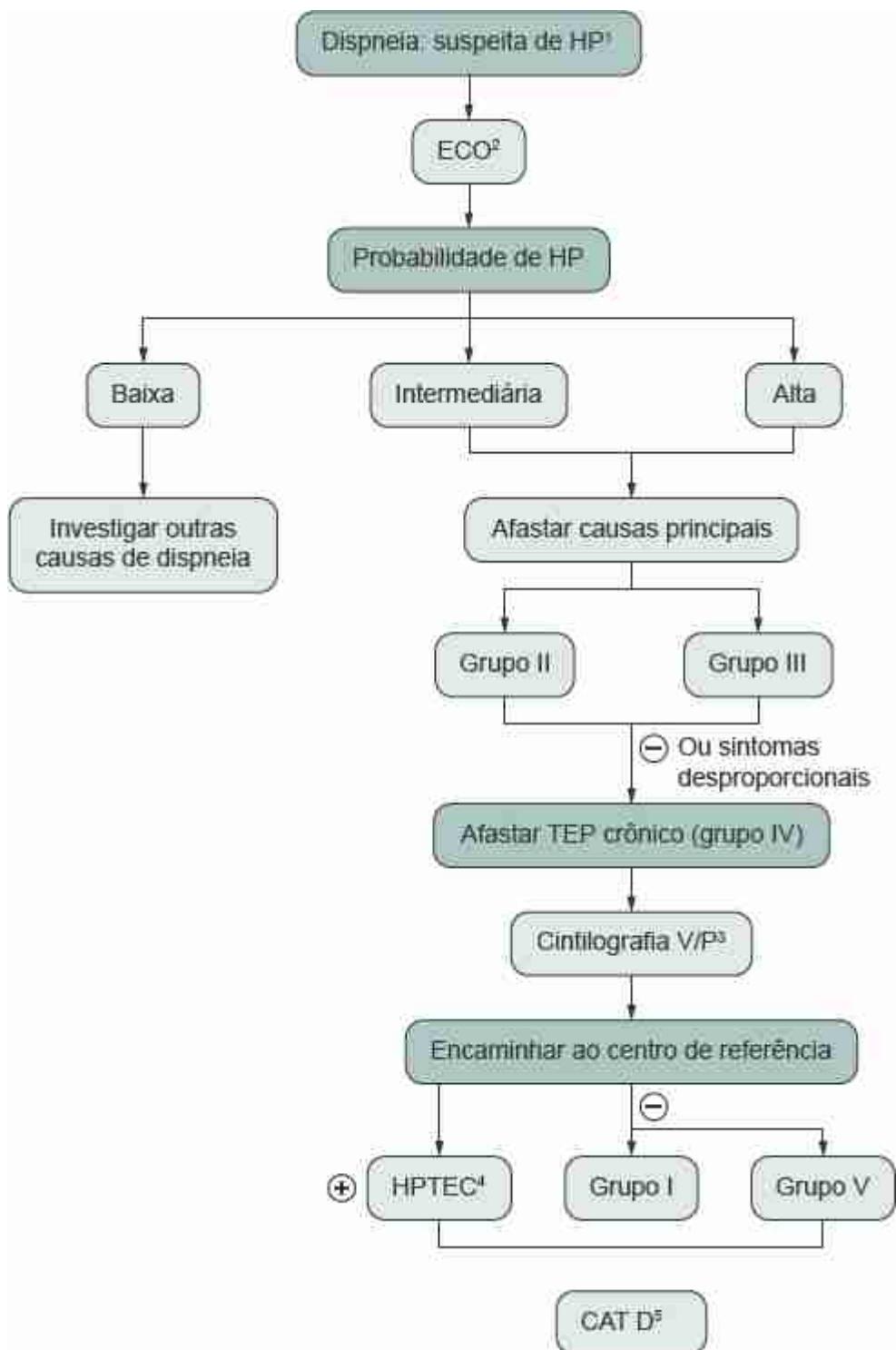


Figura 86.1 Algoritmo para o diagnóstico etiológico de hipertensão pulmonar. 1. Hipertensão pulmonar. 2. Ecocardiograma transtorácico. 3. Cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão. 4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. 5. Cateterismo direito. ECO: ecodopplercardiograma; TEP: tromboembolismo pulmonar; V/P: ventilação e perfusão; CAT D: cateterismo cardíaco direito; HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Tabela 86.4 Definição hemodinâmica de hipertensão pulmonar.

Definições	Características	Grupo clínico
HP pré-capilar	PAPm > 20 mmHg POAP ≤ 15 mmHg RVP ≥ 3 UW	1, 3, 4 e 5
HP pós-capilar isolada	PAPm > 20 mmHg POAP > 15 mmHg PVR < 3 UW	2 e 5
HP pré e pós-capilar combinadas	PAPm > 20 mmHg POAP > 15 mmHg RVP ≥ 3 UW	2 e 5

PAPm: pressão média da artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar.

TRATAMENTO

Terapia de suporte

O tratamento principal se dá para o controle de sintomas e prevenção de agravos de descompensação de HP, conforme a Tabela 86.5. Além disso, é importante que esses pacientes sejam vacinados contra *influenza* e pneumococo. Para as mulheres, há alta morbimortalidade na gravidez, sendo aconselhado orientar e instituir métodos contraceptivos. O exercício físico também tem sua importância na terapia, e os pacientes devem ser orientados em centros de reabilitação pulmonar.

Terapia específica

Está indicada para HAP (grupo I). Nos casos de HPTEC não cirúrgica ou com HP residual pós-tromboendarterectomia (grupo IV), somente o riociguate foi aprovado até o momento (Tabela 86.6). A terapia específica somente deve ser iniciada após confirmação diagnóstica por meio do CAT D e de extensa investigação da etiologia da HP. Pacientes com HAP idiopática, hereditária ou induzida por fármacos devem ser submetidos ao teste de vaso-reatividade pulmonar (óxido nítrico, epoprotenol, iloprost ou adenosina); se positivo, está indicado o uso de bloqueador de canal de cálcio (exceto verapamil) na maior dose tolerável sem efeitos adversos. O tratamento baseia-se na estratificação de risco de mortalidade em 1 ano e, atualmente, a recomendação é de introdução de terapia combinada, dupla ou tripla, dependendo da gravidade da doença, ficando a monoterapia restrita aos casos de baixo risco. Entretanto, apesar da recomendação internacional, esta não é a realidade do Brasil.

Tabela 86.5 Fármacos para terapia de suporte.

Agente	Recomendação
Anticoagulação oral	Grupo IV (HPTEC): em todos os pacientes Grupo I (HAP): somente em HAP idiopática, hereditária ou induzida por drogas. Controversa, individualizar, visando ao risco-benefício (nível de evidência IIbC)
Diurético	Controle de sintomas por falência ventricular direita (nível de evidência IC)
Oxigenoterapia	PaO ₂ < 60 mmHg para SpO ₂ > 90% (nível de evidência IC)
Digoxina	Controle de frequência cardíaca

Melhora do débito cardíaco quando usada de forma aguda em HAP, eficácia no seu uso crônico ainda desconhecida

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HP é uma condição hemodinâmica grave, que pode estar associada a diversas condições clínicas, recomendando-se encaminhar o paciente para centros de referência para investigação diagnóstica. O rastreamento em pacientes assintomáticos com doenças associadas a uma alta prevalência de HP é recomendado. Em pacientes com dispneia aos esforços e/ou síncope, a HP deve constar entre seus diagnósticos diferenciais, assim como naqueles com piora dos sintomas não relacionados com a piora dos exames de acompanhamento da doença de base (p. ex., DPOC, doenças valvares etc.). O ECO_{TT} é um exame fundamental para triagem na suspeita de HP; entretanto, o diagnóstico precisa ser confirmado por meio do CAT D, após investigação da causa provável de HP, baseando-se na classificação clínica e no algoritmo diagnóstico. Atualmente, as terapias aprovadas para HAP não estão recomendadas em pacientes com HP grupos II e III, com risco de complicações, progressão da doença e óbito.

Tabela 86.6 Classes de fármacos utilizados para terapia específica em HAP e HPTEC não cirúrgica/residual pós-tromboendarterectomia.

Medicamentos	Posologia	Mecanismo de ação	Efeito adverso
Bloqueadores canais de cálcio			
Diltiazem	120 a 720 mg/dia VO	Inibe vasoconstrição pulmonar	Hipotensão sistêmica, cefaleia, edema de membros inferiores
Nifedipino	30 a 240 mg/dia VO	Idem anterior	Idem anterior
Medicações que atuam na via no óxido nítrico			
Sildenafil	20 a 80 mg, 3 vezes/dia VO	Inibidor seletivo da fosfodiesterase-5	Cefaleia, rubor, dispepsia, mialgia, insônia, hipotensão
Tadalafil	Não aprovada no Brasil	Inibidor seletivo da fosfodiesterase-5	Cefaleia, rubor, dispepsia, mialgia, insônia, hipotensão
Riociguato	1,0 a 2,5 mg 3 vezes/dia VO	Estimulador direto da guanilato ciclase	Hipotensão, síncope
Medicações que atuam na via da endotelina			
Bosentana	62,5 a 125 mg, 2 vezes/dia VO	Antagonista não seletivo dos receptores da ET-1	Hepatotoxicidade, anemia, teratogenicidade
Ambrisentana	5 a 10 mg, 1 vez/dia VO	Antagonista seletivo do receptor da ET-A	Congestão

			nasal, cefaleia, edema periférico
Macitentana	10 mg, 1 vez/dia VO	Antagonista não seletivo dos receptores da endotelina	Congestão nasal, cefaleia, epigastralgia, bronquite

Medicações que atuam na via da prostaciclina

Epoprostenol	Não aprovada no Brasil	Prostaciclina sintética	Cefaleia, náuseas, rubor cutâneo e mialgia
Iloprost	10 ou 20 µg/inalação, em 6 a 9 inalações/dia	Análogo estável da prostaciclina	Rubor facial, dor mandibular
Selexipag	200 a 1.600 µg, 2 vezes/dia VO	Agonista seletivo dos receptores IP da prostaciclina	Cefaleia, diarreia, náuseas
Treprostinila	Não aprovada no Brasil	Análogo estável da prostaciclina	—

IV: intravenoso; VO: oral.

BIBLIOGRAFIA

- Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2018.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.
- Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. European Respiratory Journal. 2018.
- Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K et al. A global view of pulmonary hypertension. 2016;4(4):306-22.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects a systematic review. Eur Respir J. 2009;34:888-94.
- Rubin LJ, Hopkins W. Classification and prognosis of pulmonary hypertension in adults. UpToDate. 2018;[SI: s.n.].
- Rubin LJ, Hopkins W. Clinical features and diagnosis of pulmonary hypertension in adults. UpToDate. 2018;[SI: s.n.].
- Rubin LJ, Hopkins W. Treatment of pulmonary hypertension in adults. UpToDate. 2018;[SI: s.n.].
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1).

Paola Wyatt Brock • Ana Teresa Pereira Vieira •
Alessandra de Sousa Braz

INTRODUÇÃO

Sarcoidose, ou doença de Besnier-Boeck, é uma doença granulomatosa multissitêmica, de etiologia desconhecida, caracterizada, do ponto de vista fisiopatológico, pela ocorrência de granulomas não caseosos nos órgãos envolvidos.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência estimada é de 10 a 20 casos por 100 mil pessoas, de acordo com referências norte-americanas, acometendo, normalmente, indivíduos entre 20 e 60 anos. A incidência da doença não é conhecida, variando entre regiões geográficas e entre famílias e etnias, sendo 3 a 4 vezes mais comum na população afrodescendente.

A gravidade do acometimento, além de estar relacionada com o *background* imunogenético de cada indivíduo, também é diferente entre os grupos étnicos: em negros, normalmente se desenvolvem as formas mais graves e agudas da doença; enquanto caucasianos, não raramente, são assintomáticos e convivem com a forma crônica.

ETIOLOGIA

O exato agente etiológico da sarcoidose permanece desconhecido. Entre os potenciais fatores relacionados, estão exposições ocupacionais/ambientais a berílio, zircônio e alumínio, agentes infecciosos (principalmente micobactérias) etc.

A doença apresenta possível suscetibilidade genética ligada a antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) no braço curto do cromossomo 6.

FISIOPATOLOGIA

A sarcoidose é classicamente associada à formação de granuloma não caseoso, envolvendo uma interação complexa de células, como macrófagos, linfócitos T-helper e células dendríticas e de mediadores inflamatórios (IL-2, IL -6, IL-8, IL-15 e INF-gama). Seu núcleo central é composto por macrófagos, células epiteliais, células gigantes multinucleadas e linfócitos T CD4+; já as camadas que o cercam apresentam linfócitos T CD8+ e CD4+, linfócitos B, monócitos, mastócitos e fibroblastos. Superficialmente, o granuloma é formado por anéis justapostos de colágeno hialino.

QUADRO CLÍNICO

Entre os sintomas mais relatados, estão tosse, dispneia e dor torácica. Fadiga, febre e perda ponderal são as mais prevalentes entre as queixas sistêmicas, frequentemente presentes na população mais idosa (> 60 a 70 anos).

Na avaliação do paciente, deve-se sempre questionar lesões de pele (particularmente ao redor de tatuagens ou cicatrizes), alterações visuais, na boca ou olhos secos, edema parotídeo, palpitações, síncope, artralgia, edema articular e fraqueza muscular.

Manifestações pulmonares

Em cerca de 90% dos casos, há manifestações pulmonares. Em torno de metade dos pacientes, o diagnóstico é feito após achados anormais na radiografia de tórax. O achado mais comum compreende a doença pulmonar intersticial difusa, porém pode também se manifestar como pneumotórax, espessamento pleural, quilotorax e hipertensão pulmonar.

Adenopatia hilar bilateral é clássica na sarcoidose. Em 50% dos casos, o aumento hilar é simétrico, porém o hilo direito pode demonstrar-se mais proeminente. Adenopatia unilateral é incomum (< 5%). Calcificação dos linfonodos hilares e mediastinais são comuns na doença de longa duração e não apresentam um padrão específico. O acometimento pleural é raro (< 5%).

Os achados parenquimatosos são mais variáveis e incluem opacidades reticulonodulares ou em vidro fosco, consolidações nodulares e cicatrizes císticas.

Manifestações extrapulmonares

A sarcoidose extrapulmonar surge em cerca de 30% dos pacientes, mas comumente na pele, nos olhos, no sistema reticuloendotelial, nos músculos, nas glândulas exócrinas, no coração, nos rins e no sistema nervoso central. Fadiga é uma queixa comum entre os pacientes (> 80%) que apresentam doença extrapulmonar.

Frequentemente, as manifestações extrapulmonares variam conforme o sexo; em geral, homens apresentam acometimento cardíaco, enquanto as mulheres têm maior incidência de envolvimento cutâneo e ocular.

Envolvimento cutâneo

Ocorre em 25% do casos, com início geralmente no curso da doença, podendo se dar de formas variadas:

- Papular: manifestação típica, com frequência envolve a circunferência de áreas de traumas prévios, como cicatrizes e tatuagens
- Nodular: ocorre em face, tronco e superfície extensora de braços e pernas
- Lúpus pérnio: caracteriza-se por pápulas, placas ou nódulos eritematovioláceos endurados, distribuídos em nariz, região malar, mento e orelhas. Está relacionado com a sarcoidose nasal
- Eritema nodoso: classifica-se como uma paniculite e manifesta-se por nódulos dolorosos na face anterior dos membros inferiores. A biopsia não é específica e, em geral, pouco útil. Essa manifestação faz parte da síndrome de Löfgren, composta por adenopatia hilar bilateral, febre, eritema nodoso e artrite de tornozelos.

Envolvimento ocular

Pode acometer órbita, segmentos anterior e posterior do olho (uveítis), conjuntiva, glândulas lacrimais e musculatura ocular extrínseca. Surge em cerca de 25% dos pacientes com sarcoidose, representando a manifestação inicial em 5% deles.

Envolvimento cardiovascular

O acometimento cardíaco pode se manifestar por arritmias (comprometimento o sistema de condução), insuficiência cardíaca, disfunção valvar e doença do pericárdio. Cor pulmonale e hipertensão pulmonar podem ocorrer como consequências de doença fibrosante pulmonar, contexto no qual a insuficiência cardíaca direta pode se tornar fatal.

Envolvimento gastrintestinal

Hepatomegalia ocorre em 20% dos pacientes. O acometimento hepático da sarcoidose pode variar de alterações inespecíficas dos testes de função hepática até doença hepática avançada, embora rara. Em 6% dos casos, há esplenomegalia. Alterações das séries sanguíneas podem ocorrer como consequência de hiperesplenismo. O acometimento sintomático do trato gastrintestinal é raro (0,1 a 0,9%).

Envolvimento musculoesquelético

A poliartrite aguda classicamente se apresenta com acometimento simétrico de tornozelos, estando associada a quadros de eritema nodoso e, ocasionalmente, à uveíte. O edema está mais relacionado com tecidos moles periarticulares, e não com a articulação em si. Já na artrite crônica, há sinais radiográficos de reabsorção óssea, fazendo diagnóstico diferencial com artrite reumatoide.

A miosite granulomatosa difusa, por sua vez, é um achado raro, porém indica comprometimento progressivo da doença e mau prognóstico.

Envolvimento glandular e endócrino

O acometimento de glândulas exócrinas cursa com edema indolor das glândulas salivares ou parótidas. Xerostomia e ceratoconjuntivite seca são manifestações possíveis, como na síndrome de Sjögren e na doença relacionada com IgG4. A síndrome de Heerfordt é composta por paralisia facial, febre, edema de parótidas e uveíte anterior.

Do ponto de vista endócrino, as manifestações estão relacionadas com a infiltração da tireoide e da hipófise, com consequente pan-hipopituitarismo. A maioria dos pacientes é eutireóidea, mas pode apresentar-se com bócio ou nódulo solitário de tireoide. Raramente, hipotireoidismo se desenvolve.

Envolvimento renal

Nefrite intersticial pode ocorrer no início da doença e caracteriza-se por piora de função renal com elevação da creatinina e sedimento urinário brando. A infiltração granulomatosa dos rins é incomum, mas raramente a causa de disfunção renal. Outras manifestações possíveis são nefropatia membranosa, glomerulonefrite

rapidamente progressiva, glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), poliúria por diabetes insípido central ou nefrogênico, hipertensão e tubulopatias variadas.

Distúrbios hidreletrolíticos podem se manifestar principalmente com distúrbios do metabolismo do cálcio pela produção extrarenal de calcitriol pelos macrófagos. As manifestações incluem aumento da absorção intestinal de cálcio, hipercalciúria (50%), hipercalcemia (10 a 20%), nefrocalcinoze e nefrolitíase.

Envolvimento neurológico

Trata-se de uma forma mais rara de lesão (5%). Em geral, o sistema nervoso central é acometido no início do quadro, enquanto a neuropatia periférica ocorre na doença de longa duração.

As possíveis manifestações neurológicas incluem mononeuropatia de nervos cranianos, disfunção neuroendócrina, encefalopatia focal ou multifocal, mielopatia, hidrocefalia, meningite asséptica e neuropatia periférica.

EXAMES COMPLEMENTARES

Para a avaliação inicial, devem ser solicitados os seguintes exames:

- Exames laboratoriais: hemograma completo, função renal e eletrólitos, função hepática, transaminases, enzimas canaliculares, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa
- Teste tuberculínico para excluir doença por micobactéria
- Exame oftalmológico: acuidade visual, tonometria, lâmpada de fenda e fundoscopia para avaliar acometimento ocular
- Radiografia de tórax: exame essencial, tendo seus achados divididos em quatro estágios, para classificação do acometimento anatômico pulmonar:
 - Estágio I: adenopatia hilar bilateral, acompanhada de aumento linfonodal paratraqueal direito. Cerca de 75% dos casos apresentam regressão da adenopatia entre 1 e 3 anos
 - Estágio II: adenopatia hilar bilateral e opacidades reticulares, mais evidentes nos lobos pulmonares superiores. Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentam resolução espontânea da doença
 - Estágio III: opacidades reticulares proeminentes em lobos superiores com linfonodos hilares retrápidos
 - Estágio IV: opacidades reticulares proeminentes em lobos superiores com evidência de redução de volume pulmonar. Bronquiectasias de tração, cavações e formações císticas podem ser encontradas
- Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax: avalia anormalidades detectadas na radiografia ou achados de dispneia ou tosse em pacientes com radiografia de tórax inalterada
- Teste de função pulmonar: realizado para acessar a gravidade do acometimento pulmonar e para o seguimento dos pacientes. Caracteristicamente, revela um padrão de doença pulmonar restritiva (capacidade pulmonar total e capacidade vital reduzidas) associado à redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DCO). Todavia, não é incomum encontrar pacientes com teste de função pulmonar normal
- Broncoscopia: para obtenção de lavado broncoalveolar (LBA), biopsia endobrônquica ou transbrônquica. O LBA costuma demonstrar linfócitos T CD8+ reduzidos em número, elevada razão CD4+/CD8+ ($> 3,5$) e quantidade aumentada de células T ativadas, imunoglobulinas e IgG. A identificação de D-dímero no LBA também apoia o diagnóstico de sarcoidose, apesar de ser um marcador ainda em estudo
- Eletrocardiograma: para avaliar distúrbios de condução e arritmias.

DIAGNÓSTICO

Uma vez que não existe um teste definitivo, o diagnóstico baseia-se em três elementos principais:

- Manifestações clínicas e radiológicas compatíveis
- Exclusão de outras doenças capazes de mimetizar a apresentação
- Detecção histopatológica de granulomas não caseosos. Apenas não é mandatória biopsia quando de apresentações específicas da doença, como a síndrome de Löfgren ou a síndrome de Heerfordt.

Quando a biopsia não é possível, o exame de captação com gálio consegue evidenciar os sinais “lambda” e “panda”. A captação de gálio nos linfonodos paratraqueais e hilares cria a forma da letra grega “lambda”. O envolvimento das glândulas lacrimal, parótida e submandibular em combinação com a captação normal pela mucosa nasofaríngea cria o sinal do “panda”. Isolados, nenhum sinal é específico para sarcoidose, no entanto a combinação dos dois é considerada específica para a doença.

O diagnóstico diferencial da sarcoidose inclui outras doenças granulomatosas de acometimento pulmonar relevante que fazem diagnóstico diferencial com sarcoidose, a saber:

- Infecções por micobactérias, principalmente tuberculose
- Infecções fúngicas (histoplasmose, blastomicose e pneumocistose)

- Pneumonite de hipersensibilidade (PH)
- Pneumoconioses (relacionadas com o berílio)
- Hipersensibilidade relacionada com medicamentos [metotrexato (MTX), etanercepte, infliximabe, adalimumabe, sirolimo, fluoxetina etc.]
- Histiocitoses pulmonares
- Vasculites reumatológicas ANCA-relacionadas (granulomatose com poliangiti e granulomatose eosinofílica com poliangiti)
- Doença granulomatosa relacionada com a aspergilose broncopulmonar alérgica ou asma
- Imunodeficiências primárias (p. ex., imunodeficiência comum variável)
- Síndrome inflamatória da reconstituição imune: quadro de sarcoidose associado a outras manifestações da síndrome, alguns meses após o início da terapia antirretroviral. Mais comum em pacientes que sabidamente já apresentavam o diagnóstico de sarcoidose.

TRATAMENTO

Pacientes com sarcoidose pulmonar, na ausência de manifestações extrapulmonares, não apresentam necessidade de tratamento medicamentoso inicialmente, já que a taxa de remissão espontânea da doença é alta. Acompanhamento cuidadoso está indicado, com radiografia de tórax e teste de função pulmonar a cada 3 a 6 meses. São indicações de tratamento medicamentoso:

- Sintomas pulmonares persistentes (tosse, dispneia, dor torácica e hemoptise)
- Piora da função pulmonar
- Alterações radiológicas progressivas: piora das opacidades intersticiais, aparecimento de cavitações, progressão de fibrose com faveolamento ou desenvolvimento de sinais de hipertensão pulmonar
- Sarcoidose extrapulmonar: o quadro pulmonar pode não indicar tratamento, porém os acometimentos extrapulmonares ocular, neurológico, cardíaco, renal ou manifesto por hipercalcemia devem ser tratados mesmo quando de sintomas leves.

Esquema terapêutico

Terapia inicial

Prednisona VO na dose de 0,3 a 0,6 mg/kg de peso ideal (20 a 40 mg/dia) por 4 a 6 semanas até a reavaliação. Se não houver melhora sintomática, radiológica ou dos testes de função pulmonar, essa dose é mantida por mais 4 a 6 semanas; se, entretanto, houver melhora do quadro, é realizado desmame do corticosteroide gradualmente até a dose de manutenção.

Terapia de manutenção

Prednisona VO na dose de 0,25 a 0,4 mg/kg (cerca de 10 a 15 mg/dia) em geral previne a evolução da doença. Esse esquema é mantido por, pelo menos, 3 a 6 meses para evitar recidivas, totalizando aproximadamente 1 ano de tratamento.

Corticosteroide inalatório representa uma alternativa na sarcoidose pulmonar na ausência de critérios para uso de terapia oral, porém com tosse persistente (com ou sem evidência de reatividade brônquica). As opções terapêuticas são budesonida 800 a 1.600 µg 2 vezes/dia ou fluticasona 500 a 1.000 µg 2 vezes/dia.

Para pacientes intolerantes ao corticosteroide, aqueles que desenvolvem efeitos adversos limitantes do fármaco ou que não alcançam o controle da doença mesmo com dose otimizada da medicação, um agente imunossupressor alternativo pode ser benéfico. A medicação de segunda linha mais utilizada é o MTX, não indicado em pacientes com doença hepática de base (hepatites B ou C ativas, aumento de transaminases acima de duas vezes o valor de referência). A dose do MTX deve ser de 7,5 a 15 mg/semana, administrado VO ou IM. Caso seja ineficaz, pode-se substituí-lo pela leflunomida ou azatioprina ou até mesmo usá-lo em conjunto. A dose inicial da azatioprina é de 50 mg/dia, podendo ser aumentada, progressivamente, até 2 mg/kg (máximo de 200 mg/dia). Já a leflunomida tem dose de 20 mg/dia.

Finalmente, se o paciente permanecer resistente às medidas instituídas, estão indicados os inibidores de fator de necrose tumoral (TNF).

PROGNÓSTICO

Recidivas sintomáticas podem ocorrer durante o período de desmame do corticosteroide ou suspensão da medicação, normalmente acompanhadas de piora funcional e radiográfica. O quadro costuma melhorar total ou parcialmente após a reintrodução do tratamento. Se houver recidiva durante o desmame da prednisona, deve-se voltar à última dose efetiva e manter terapia por 3 a 6 meses; caso não seja observada melhora clínica, indica-se novamente a dose efetiva inicial de 20 a 40 mg/dia.

Na maioria dos casos, a doença apresenta remissão espontânea. Estimou-se que 60 a 80% dos casos classificados como estágio radiológico I, 50 a 60% dos estágios II e cerca de 30% dos pacientes em estágio III

apresentam involução da sarcoidose. A síndrome de Löfgren, especificamente, costuma apresentar muito bom prognóstico em longo prazo e melhora completa dos sintomas apenas com uso de anti-inflamatórios não esteroides.

BIBLIOGRAFIA

- Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. Lancet. 2003;361(9363):1111-8.
- Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. Lancet Respir Med. 2015;3(10):813-22.
- Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med. 2007;357:2153-65.
- James WE, Koutroumpakis E, Saha B, Nathani A, Saavedra L, Yucel RM et al. Clinical features of extrapulmonary sarcoidosis without lung involvement. Chest. 2018;154(2):349-56.
- Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. Clin Chest Med. 2008;29(3):415-27.
- Rizzaro G, Tinelli C. Unusual presentation of sarcoidosis. Respiration. 2005;72(1):3-6.
- Sakthivel P, Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. Curr Opin Hematol. 2017;24(1):59-65.
- Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. JAMA. 2003;289(24):3300-3.
- Wijzenbeek MS, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. Clin Chest Med. 2015;36(4):751-67.

Carolina Y. Kim • Fernando Morgadinho Santos Coelho

INTRODUÇÃO

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é um distúrbio do sono em que ocorrem vários episódios de obstrução total (apneia) ou parcial (hipopneia) das vias respiratórias superiores durante o sono, resultando em despertares que restauram a via respiratória, somados a dois ou mais dos seguintes fatores: ronco alto disruptivo, sufocação/ofego/resfôlego noturno, despertar noturno regular, sono não reparador, fadiga diurna e dificuldade de concentração.

A SAOS representa um fator de risco importante para doenças cardiovasculares, e o seu correto tratamento pode diminuir sua morbimortalidade.

DIAGNÓSTICO

Os principais sinais e sintomas da SAOS consistem em roncos altos, pausas respiratórias, episódios de sufocação, despertares sucessivos, insônia e engasgos, noctúria e sudorese noturna, queixa de sono não reparador, cefaleia pela manhã, alteração de humor, déficit de concentração e memória, sonolência matutina, fadiga e redução de libido.

Na anamnese, é importante questionar a respeito da respiração desordenada e da sudorese importante durante o sono, principalmente em pacientes após acidente vascular cerebral, portadores de insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar.

Ao exame, observar se há um aumento da circunferência cervical, índice de massa corpórea elevado e alta prevalência de hipertensão arterial. Pode haver, ainda, uma redução e/ou retraposicionamento da estrutura craniofacial em relação à maxila e à mandíbula, ao palato ogival e à conformação da arcada dentária.

Os exames laboratoriais são capazes de evidenciar síndrome metabólica, muito comum nesses pacientes, e as provas de função pulmonar não indicarão alterações significativas. Se o paciente apresentar edema periférico, pode ser solicitado, de modo eletivo, gasometria arterial, função tireoidiana, ecocardiograma e radiografia de tórax. Em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, considerar SAOS e hipoventilação, se houver uma hipercapnia destoante à função pulmonar.

A polissonografia completa de noite inteira é o exame padrão-ouro para realizar o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono (AOS), cuja gravidade depende do número de eventos obstrutivos durante o sono por hora, classificados pelo índice de apneia e hipopneia (IAH) nos adultos:

- 0 a 5: normal
- 6 a 15: AOS leve
- 16 a 30: AOS moderada
- Acima de 30: AOS grave.

O diagnóstico da SAOS se dá com uma polissonografia com IAH maior que 15 ou 5 com sinais e sintomas na anamnese. Deve-se, ainda, fazer o diagnóstico diferencial para:

- Narcolepsia
- Síndrome das pernas inquietas
- Distúrbios cardiovasculares, respiratórios ou metabólicos ou seus tratamentos
- Uso de drogas.

TRATAMENTO

Visa a melhorar a ventilação noturna e o padrão do sono. Há tratamentos clínicos e comportamentais, além dos não invasivos e invasivos. Os tratamentos clínico e comportamental propõem mudar o estilo de vida com

redução de peso, usar medicamentos nasais, evitar o consumo de álcool e drogas psicoativas, evitar o decúbito dorsal no sono e tratar as comorbidades.

O tratamento não invasivo consiste no uso de aparelhos de pressão respiratória positiva [pressão respiratória positiva contínua (CPAP), pressão respiratória positiva em dois níveis (BPAP) e pressão respiratória positiva automática (APAP)], fonoaudiologia, dilatadores nasais e aparelhos intraorais (Tabela 88.1).

Tabela 88.1 Tratamentos mais utilizados na SAOS no adulto.

Condições	Medidas comportamentais	Fonoaudiologia	Aparelhos intraorais	CPAP	Cirurgia
Ronco primário	X	X	X	-	X
SAOS leve	X	X	X	-	X
SAOS moderada	X	X**	X	X	-
SAOS grave	X	X**	X#	X	X*

* A abordagem cirúrgica do nariz pode ser necessária para melhor adequação de CPAP em alguns pacientes.

** A abordagem fonoaudiológica pode contribuir para o tratamento em todas as gravidades de SAOS.

Em casos graves nos quais não há adequação de CPAP, o aparelho intraoral pode constituir uma opção.

Por fim, o tratamento cirúrgico é realizado para expandir o espaço das vias respiratórias [traqueostomia (terapêutica mais efetiva), amidialectomia, rinoplastia, uvulopalatofaringoplastia, cirurgia ortognática].

PREVENÇÃO

A SAOS é uma afecção crônica e frequente, tornando-se importante tratar as comorbidades e os principais fatores de risco, além de orientar os pacientes quanto aos procedimentos eletivos que necessitem de medicações depressoras.

O paciente deve adotar medidas comportamentais, bem como ser informado de que deve evitar conduzir veículos automotores e operar máquinas de grande porte ou que possam causar algum acidente, principalmente em casos não tratados com sonolência excessiva diurna.

BIBLIOGRAFIA

- Brasil Neto JP, Takayanagui OM. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. São Paulo: Elsevier; 2013.
- Brasileiro H. Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono – SAHOS. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. 2009;11(1):1-3. Disponível em: <http://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/1812/1140>. Acesso em: 20 nov. 2018.
- Goldman L, Ausiello D. Cecil Tratado de Medicina Interna. 25. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018.
- Gomes LL, Oliveira EA, Torquato JA, Duarte DA, Matsuyama C. Síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono: qualidade de vida após o tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa. 2014;59(2):67-71.
- Hall JE, Guyton AC. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.
- Kasper DL, Hauser S, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. 19. ed. Porto Alegre: AMGH; 2016.

Parte 12

Reumatologia

Dennise Farias • Flávia Campos Peixoto •
Charles Helder de Moura Castro

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica caracterizada por poliartrite de pequenas e grandes articulações, com significativa redução da capacidade funcional e incremento da mortalidade. Está relacionada com uma resposta imune exacerbada, com processo inflamatório invasivo da membrana sinovial (*pannus*), que, frequentemente, promove destruição da cartilagem e do osso subjacente.

Sua prevalência aumenta com a idade, sendo maior em mulheres. A doença está relacionada com resposta imune disfuncional, quebra de tolerância imunológica com aumento de citocinas e quimiocinas. Em indivíduos geneticamente predispostos (presença de haplótipos relacionados com epítopo compartilhado – HLA-DRB1, PTPN22, STAT4), fatores ambientais, particularmente tabagismo, periodontite e disbiose gastrintestinal modulam e favorecem o desenvolvimento da doença.

QUADRO CLÍNICO

A AR se instala de maneira insidiosa e progressiva. Alguns pacientes apresentam fadiga, mal-estar, febre baixa e dores musculoesqueléticas. A manifestação articular domina o quadro clínico, caracterizando-se por sinovite, habitualmente poliarticular, acometendo frequentemente punhos, metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais, com predomínio preferencialmente simétrico e aditivo associado à rigidez matinal prolongada. Outros locais que podem ser acometidos incluem cotovelos, ombros, coluna cervical, articulação temporomandibular, cricoaritenóidea, esternoclavicular, quadris, joelhos, tornozelos e metatarsofalangeanas.

Nódulos subcutâneos, observados em 10 a 20% dos pacientes, são detectados em superfícies extensoras e se associam à doença grave, com fator reumatoide (FR) positivo em altos títulos. Eventualmente, quadros mono ou oligoarticulares podem ser vistos.

Manifestações extra-articulares são frequentemente observadas e estão descritas na Tabela 89.1.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce associado à estratégia *treat to target* com pronto início de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) é fundamental para alcançar a remissão ou a baixa atividade de doença e evitar a progressão e o dano em longo prazo. O diagnóstico de AR deve ser considerado em pacientes que apresentem sinovite poliarticular simétrica com rigidez matinal, por mais de 6 semanas. A existência de marcadores inflamatórios e autoanticorpos ajuda no diagnóstico.

Tabela 89.1 Manifestações extra-articulares.

Tipos	Manifestações
Cutâneas	Nódulos reumatóides, púrpura palpável, úlceras isquêmicas e equimoses
Respiratórias	Nódulos pulmonares, doença pulmonar intersticial e derrame pleural
Cardíacas	Derrame pericárdico, pericardite, vasculite coronariana, distúrbios de condução e miocardiopatia
Renais	Glomerulonefrite mesangial, amiloidose secundária à artrite reumatoide
Hematológicas	Anemia de doença crônica

Neurológicas	Mielopatia cervical (instabilidade C1-C2), neuropatias compressivas periféricas, mononeurite múltipla (concomitante à vasculite reumatoide)
Oftalmológicas	Episclerite, esclerite, nódulos retinianos, xeroftalmia (principalmente se associada à síndrome de Sjögren secundária), ceratite ulcerativa, vasculite retiniana
Outras manifestações	Febre, perda ponderal, caquexia, sintomas dispépticos, dor crônica, osteoporose secundária, síndrome de Felty, vasculite reumatoide

Hemograma, transaminases, ureia e creatinina são úteis para avaliar possíveis complicações associadas à doença e para monitoramento de eventuais eventos adversos da terapia instituída. A proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) são habitualmente usados para mensuração da atividade inflamatória sistêmica.

O FR, autoanticorpo direcionado contra a fração Fc da imunoglobulina G (IgG) humana, tem sensibilidade e especificidade em torno de 70% e 80%, respectivamente. O FR apresenta, ainda, valor prognóstico determinando maior risco de manifestações extra-articulares quando presente em altos títulos. O anticorpo anti CCP (antipeptídio citrulinado cíclico) é útil ao diagnóstico, com sensibilidade semelhante à do FR e especificidade acima de 90%. É preditor de doença erosiva e de pior prognóstico. O FR e o anti-CCP podem aparecer até 10 anos antes da doença clinicamente evidente.

O fator antinuclear (FAN) pode ser positivo em 30 a 40% dos pacientes, habitualmente em baixos títulos.

A radiografia convencional representa o método preferencial para avaliação do dano estrutural na AR. Os achados mais frequentes incluem edema de partes moles, osteopenia periarticular, erosão, perda de espaço e deformidades articulares.

Recentemente, a ultrassonografia com power Doppler foi incorporada à avaliação da AR, tanto para diagnóstico quanto para monitoramento. O método avalia as estruturas osteoarticulares e a vasculatura sinovial (hiperfluxo em fases ativas da doença), possibilitando avaliar a ocorrência de sinovite, lesões cartilaginosas e erosão óssea.

Os critérios classificatórios da AR (Tabela 89.2) propostos pelo American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) em 2010 são úteis na suspeição da AR, mas não se deve utilizá-los como critérios diagnósticos. Pacientes com sinovite clínica definida não explicada por outra doença podem ser avaliados pelos critérios ACR/EULAR 2010.

TRATAMENTO

Orientações sobre hábitos de vida e controles de fatores de risco e comorbidades, educação do paciente e familiares e a atualização do cartão vacinal, preferencialmente no início do tratamento, compreendem estratégias não farmacológicas fundamentais no manejo da AR.

Tabela 89.2 Critérios classificatórios de AR ACR/EULAR 2010.

Critérios	Pontuação
Acometimento articular (0 a 5):	
■ 1 grande articulação	0
■ 2 a 10 grandes articulações	1
■ 1 a 3 pequenas articulações (grandes não contadas)	2
■ 4 a 10 pequenas articulações (grandes não contadas)	3
■ > 10 articulações (pelo menos 1 pequena)	5
Sorologia (0 a 3):	
■ FR negativo e anti-CCP negativo	0
■ FR positivo ou anti-CCP positivo em baixos títulos	2

■ FR positivo ou anti-CCP positivo em altos títulos	3
Marcadores inflamatórios (0 a 1):	
■ PCR e VHS normais	0
■ PCR ou VHS elevados	1
Duração dos sintomas (0 a 1):	
■ < 6 semanas	0
■ ≥ 6 semanas	1

FR: fator reumatoide; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Na estratégia *treat to target*, o tratamento deve ser precoce, com ajustes, quando necessário, a partir de reavaliações clínicas frequentes. O objetivo do tratamento consiste em alcançar a remissão ou, pelo menos, a baixa atividade de doença. A atividade da doença é monitorada por meio de índices compostos, que incluem manifestações clínicas e parâmetros laboratoriais. Os mais utilizados na prática clínica são CDAI (índice clínico de atividade de doença), SDAI (índice simplificado de atividade de doença) e DAS28 (índice de atividade de doença – 28 articulações).

Glicocorticoides e anti-inflamatórios não hormonais (AINH) podem ser utilizados, pelo menor tempo possível, como ponte até que os MMCD atinjam o efeito desejado. Na terapêutica atual da AR, as MMCD atualmente disponíveis são:

- Medicamentos modificadores do curso de doença sintéticos convencionais (MMCDsc): metotrexato (MTX), leflunomida, sulfassalazina e antimaláricos (hidroxicloroquina e cloroquina)
- Medicamentos modificadores do curso de doença sintéticos alvo-específicos (MMCDsae): tofacitinibe e baricitinibe (inibidores de janus quinase)
- Medicamentos modificadores do curso de doença biológicos originais (MMCDbo): inibidores do fator de necrose tumoral ou anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe), bloqueador da coestimulação do linfócito T (abatacepte), antirreceptor de IL-6 (tocilizumabe) e anti-CD20 (rituximabe)
- Medicamentos modificadores do curso de doença biossimilares (MMCDbb).

Para pacientes em atividade de doença (especialmente nos 6 primeiros meses após o diagnóstico), recomendam-se visitas mensais e rápida progressão medicamentosa quando necessário, avaliando a eficácia e os efeitos colaterais das medicações.

Pacientes que falharam ao esquema terapêutico inicial, incluindo MMCDsc (preferencialmente MTX), são candidatos ao uso de imunobiológicos. Se houver infecção ativa, tuberculose latente, insuficiência cardíaca classes III e IV, histórico de doenças desmielinizantes, imunodeficiências, neoplasias ativas ou hipersensibilidade prévia ao imunobiológico, o uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDb) está contraindicado. Na avaliação rotineira em candidatos aos MMCDb, deve-se incluir rastreio para hepatites B e C, HIV e tuberculose latente (radiografia de tórax, teste tuberculínico ou IGRA).

As recomendações de 2017 da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) para o tratamento farmacológico da AR orientam os esquemas terapêuticos escalonados divididos por etapas, conforme descrito na Figura 89.1.

A primeira linha de tratamento deve ser feita com MMCDsc, preferencialmente o MTX (Tabela 89.3), em virtude da custo-efetividade, tanto em monoterapia quanto em associação a outros MMCDsc. Após falha ao MTX (toxicidade, ausência de resposta em 3 meses ou não atingir alvo em 6 meses), as opções incluem a combinação com outro MMCDsc (leflunomida), com dois MMCDsc (hidroxicloroquina e sulfassalazina) ou a troca por outro MMCDsc em monoterapia (leflunomida ou sulfassalazina).

Após falha com dois esquemas de MMCDsc, um MMCDb ou MMCDsae (tofacitinibe) pode ser utilizado preferencialmente associado ao MTX. Após falha ao primeiro MMCDb, um segundo MMCDb ou um MMCDsae (preferencialmente associados ao MTX ou a outro MMCDsc) podem ser utilizados, mantendo-se a estratégia de atingir a remissão ou a baixa atividade da doença.

A redução ou o espaçamento de doses de biológicos podem ser realizados em pacientes em remissão persistente, sob estrito seguimento clínico.

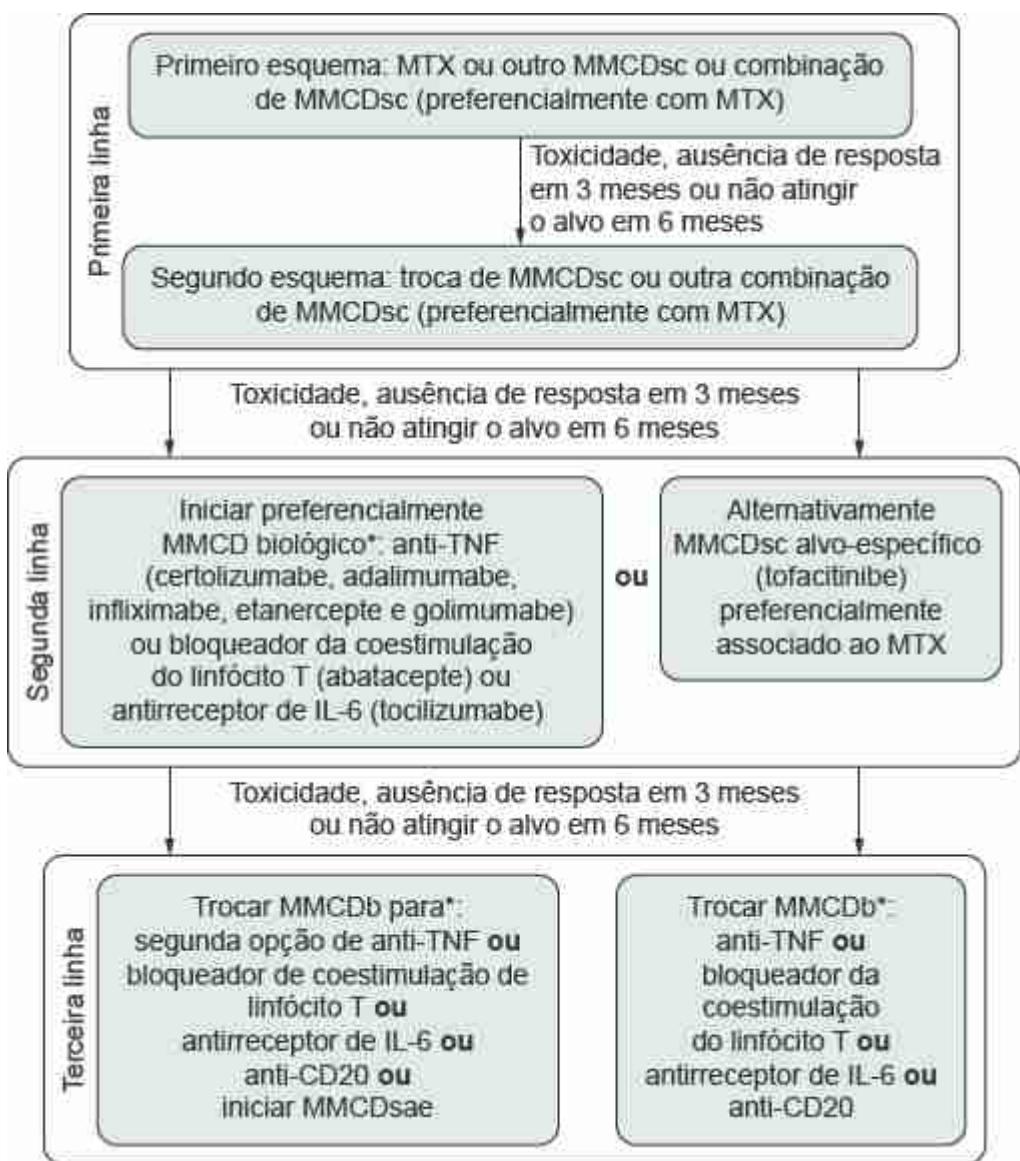


Figura 89.1 Recomendações da SBR para tratamento de artrite reumatoide. *Preferencialmente associado a um MMCD (MTX).

Tabela 89.3 Medicamentos utilizados no tratamento da artrite reumatoide.

Medicamento	Dose	Efeitos colaterais
Metotrexato	Até 25 mg/semana	Intolerância gastrintestinal, hepatotoxicidade. O uso do ácido fólico minimiza tais efeitos e deve ser prescrito
Leflunomida	20 mg/dia	Intolerância gastrintestinal, alopecia, neuropatia
Sulfassalazina	Até 3 g/dia	Intolerância gastrintestinal, redução da fertilidade
Adalimumabe	40 mg SC a cada 14 dias	Evitar uso em pacientes com doenças desmielinizantes, insuficiência cardíaca classe III/IV,

Certolizumabe	400 mg SC nas semanas 0, 2 e 4; posteriormente 200 mg SC a cada 14 dias ou 400 mg SC a cada 28 dias	neoplasia ativa, reações psoriasiformes, lúpus eritematoso sistêmico
Infliximabe	Ampola 100 mg: 5 mg/kg IV nas semanas 0, 2 e 6, com manutenção a cada 6 a 8 semanas	
Etarnecepte	50 mg SC 1 vez/semana	
Golimumabe	50 mg SC 1 vez/mês	
Abatacepte	125 mg SC 1 vez/semana	Infecção pulmonar/doença pulmonar obstrutiva crônica
Rituximabe	1.000 mg IV a cada 15 dias (total de duas infusões). Repetir a cada 24 semanas	Reação infusional, reativação de hepatite viral B, hipogamaglobulinemia
Tocilizumabe	Ampola 20 mg/ml 8 mg/kg	Infecções, elevação de transaminases, neutropenia, dislipidemia, perfuração intestinal
Tofacitinibe	5 mg VO a cada 12 h	Herpes-zóster, hepatite, neutropenia, dislipidemia
Hidroxicloroquina	Comprimido 400 mg: 5 mg/kg/dia	Toxicidade ocular
Prednisona	0,25 mg/kg	Osteopenia, osteoporose

BIBLIOGRAFIA

- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. 2010;62(9):2569-81.
- da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. Rev Bras Reumatol. 2012;52(2):152-74.
- da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. Rev Bras Reumatol. 2011;51(3):207-19.
- da Mota LMH, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. Advances in Rheumatology. 2018;58(2).
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Annals of Internal Medicine. 2008;148(2):124-34.
- Hochberg M. Rheumatology. 7. ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR

- recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):516-28.
- Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003;1:CD002047.
- Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment.* 2016;20(35):1-610.
- Tarp S, Furst DE, Dossing A, Ostergaard M, Lorenzen T, Hansen MS et al. Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. In: *Seminars in arthritis and rheumatism.* W.B. Saunders; 2017. p. 699-708.
- Vasconcelos JTS. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Barueri: Manole; 2018.

*Renan Rodrigues Neves Ribeiro do Nascimento •
Antonio J. L. Ferrari*

ARTROPATIA POR CRISTAIS

Referem-se ao conjunto de doenças heterogêneas que cursam com o depósito de cristais nas articulações podendo causar ataques recorrentes de artrite aguda, como deformidades articulares crônicas.

A precipitação dos cristais pode se estender com manifestações extra-articulares promovendo uma limitação funcional dos indivíduos acometidos se não prontamente identificados. A avaliação do líquido sinovial pode ser de grande valia na diferenciação do cristal sob a luz polarizada. Os principais tipos de artropatia por cristais são cristais de ácido úrico (gota), cristais por pirofosfato de cálcio e cristais de hidroxiapatita de cálcio.^{1,2}

Gota (doença por depósito de cristal de ácido úrico)

Caracterizada por uma doença inflamatória e metabólica que cursa com a deposição de ácido úrico nos tecidos, trata-se de uma das causas mais comuns de artrite inflamatória em homens acima de 40 anos. As manifestações articulares da doença são explicadas pela hiperuricemia, no entanto esta não é uma precondição isolada para o seu desenvolvimento. Quando a concentração de ácido úrico ultrapassa o limiar de solubilidade (aproximadamente 6,8 mg/dL), formam-se os cristais. Manifestações como artrite gotosa aguda, gota tofácea crônica, nefropatia por ácido úrico e nefrolitiase podem surgir em sua evolução.¹⁻³

Epidemiologia

A prevalência de gota na população geral depende da idade e do sexo. Homens são os mais afetados pela doença, na faixa etária de 40 a 50 anos. E as mulheres frequentemente são poupadadas no período da menopausa, sendo acometidas inicialmente após os 60 anos.

Fatores de risco

O aparecimento da gota depende exclusivamente dos fatores de risco modificáveis ou não modificáveis que influenciam na concentração de ácido úrico nos fluidos. Em geral, diversas comorbidades e fatores demográficos estão presentes na história clínica e fazem perpetuar um estado hiperuricêmico crônico. A alteração no equilíbrio do ácido úrico corpóreo pode ser justificada por sua superprodução ou pela diminuição de sua excreção.⁴ As Tabelas 90.1 e 90.2 resumem os principais fatores de risco que promovem esse desbalanço.

Tabela 90.1 Fatores de risco para hiperuricemia e gota.

Fatores de risco não modificáveis

- Aspectos genéticos
- Idade
- Sexo
- Etnia

Fatores de risco modificáveis

- Hipertensão

- Obesidade
- Diabetes melito
- Dieta
- Medicamentos
- Dislipidemia
- Doença cardiovascular ou renal

Tabela 90.2 Condições que interferem no equilíbrio do ácido úrico.

Associados à superprodução de ácido úrico

- Distúrbios mieloproliferativos e linfoproliferativos
- Obesidade
- Etanol
- Dieta rica em purina
- Deficiência de vitamina B₁₂
- Deficiências enzimáticas
- Ácido nicotínico
- Medicamentos citotóxicos

Associados à diminuição do clearance de ácido úrico

- Insuficiência renal aguda ou crônica
- Obesidade
- Hipotireoidismo
- Diabetes melito
- Nefropatia por chumbo (gota saturnína)
- Diuréticos (tiazídicos e alça)
- Ciclosporina e tacrolimo
- Salicilatos em dose baixa
- Tuberculostáticos (etambutol e pirazinamida)
- Levodopa

Manifestações clínicas

Hiperuricemias assintomática

O estado hiperuricêmico persistente é o primeiro estágio clínico para o aparecimento da doença. Os valores de ácido úrico maiores que 6,8 mg/dl podem ser encontrados em até 10 a 20 anos antes do aparecimento da primeira crise gotosa. Comorbidades como obesidade, diabetes melito e cardiopatias estão geralmente associadas na história clínica.

Crise de gota

Inicialmente, nos primeiros episódios, apresenta-se de maneira monoarticular, de caráter inflamatório, nas extremidades dos membros, geralmente na primeira metatarsofalangeana (podagra). Diversos fatores podem desencadear as crises, como ingestão de álcool (principalmente cerveja), alimentos (carnes e frutos do mar), trauma, cirurgia, desidratação e agentes uricosúricos.

Os indivíduos em geral se manifestam com dor grave, eritema, edema e disfunção articular, frequentemente iniciada à noite e pela manhã. A inflamação pode se estender para regiões extra-articulares, dando o aspecto similar a uma celulite. A gota pode afetar áreas já acometidas por osteoartrose. O acometimento em 80% dos casos é monoarticular, no entanto, no curso tardio da doença, formas poliarticulares podem acontecer. A primodescompensação poliarticular deve levantar a suspeita para distúrbios linfoproliferativos ou transplantados renais que estão em uso de inibidores de calcineurina.

Período intercrítico

Define-se como o momento entre as crises de gota, em geral assintomático na sua evolução. Com frequência, pode haver um período longo de 6 meses até 2 anos da primeira crise até o próximo *flare* de doença. Com o passar do tempo, se os fatores de risco para hiperuricemia não forem identificados e tratados nessa fase, o período intercrítico se torna mais curto e mais sintomático pelas sequelas da destruição articular.

Gota tofácea crônica

Caracterizada pela deposição de ácido úrico acompanhada de processo inflamatório crônico nos tecidos conjuntivos. Os tofos são vistos ou palpáveis (em geral indolores) na região da hélice da orelha, dos tendões, das bursas e do olecrano.^{1,3}

Investigação complementar

Exames laboratoriais

Na crise de gota, hemograma com leucocitose e desvio à esquerda podem estar presentes, assim como provas inflamatórias aumentadas, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR). No período de *flare*, a concentração de ácido úrico sérica pode não traduzir seu valor verdadeiro prévio. O aumento de citocinas inflamatórias, principalmente interleucina-6 (IL-6), exerce um efeito uricosúrico nos períodos de crise. Portanto, o período intercrítico constitui a melhor fase para a dosagem de ácido úrico (frequentemente maior que 6,8 mg/dl), devendo ser seriado a cada 6 meses para um melhor controle da doença. Ureia e creatinina devem ser avaliadas – lesões renais, agudas ou crônicas, interferem no balanço de ácido úrico corpóreo e seu excesso pode cursar com nefropatia por ácido úrico.

Exames de imagem

A ultrassonografia tem sido cada vez mais utilizada principalmente na detecção precoce e no monitoramento da terapêutica. Densidade linear hiperecoica (sinal do duplo contorno) e área de nuvem hiperecoica podem ser visualizadas antes mesmo do aparecimento dos sintomas, ainda na fase de hiperuricemia assintomática. A radiografia pode exibir cistos ósseos subcorticais e erosão óssea marginal (sinal da mordida de rato). E a tomografia computadorizada Dual-Energy é capaz de identificar tofos e diferenciar depósito de cristais de ácido úrico e de cálcio.

Líquido sinovial

Padrão-ouro para o diagnóstico de gota e para a sua diferenciação em relação a outras artropatias por cristais e artrite séptica. O líquido sinovial deverá ser analisado quanto à sua celularidade: pelo processo inflamatório em geral podem ser identificados de 10.000 a 100.000 polimorfonucleares. O Gram e a cultura resultam negativos. Os cristais de ácido úrico podem ser identificados na microscopia sob a luz polarizada como formações em agulha.

Diagnóstico

A identificação dos cristais de ácido úrico no líquido sinovial sob a luz polarizada da microscopia eletrônica representa o padrão-ouro para o diagnóstico. A artrocentese permanece como melhor conduta, principalmente na primeira avaliação do paciente sem diagnóstico ou quando este permanece incerto. Para os demais pacientes, nos quais a punção torna-se inviável, o diagnóstico poderá ser feito pelo critério clínico (Tabela 90.3).

Tratamento

O objetivo do tratamento da gota consiste em identificar precocemente a doença, controlar a dor, eliminar fatores agravantes e evitar a perda de funcionalidade. A resolução completa de uma crise de gota costuma ocorrer sem nenhuma medicação, no entanto sua breve administração no tratamento tem como finalidade evitar a destruição articular e extra-articular causada pelos depósitos de cristais de ácido úrico nos tecidos.

Inibidores de xantina oxidase e uricosúricos não devem ser descontinuados ou iniciados durante o período de crise.

Crise de gota

Diversos medicamentos podem ser usados como terapêutica nas crises de gota, como corticosteroide intrarticular, oral, intramuscular, anti-inflamatórios e colchicina, todos efetivos nas crises, sem que haja uma superioridade entre eles. No entanto, a escolha de uma classe dependerá das comorbidades prévias, dos medicamentos de uso contínuo e sua tolerabilidade.

Anti-inflamatórios não esteroides

Naproxeno 500 mg VO de 12/12 h ou indometacina 50 mg 8/8 h por 7 a 10 dias ou 48 h após o término dos sintomas são os medicamentos mais utilizados. Contraindicações importantes para lembrar consistem em doença renal crônica (*clearance* de creatinina < 60 mL/min), doença ulcerosa péptica em atividade, doença cardiovascular (insuficiência cardíaca e hipertensão arterial de difícil controle), alergia a anti-inflamatórios não esteroides (AINE).

Colchicina

Pode ser usada desde como profilaxia no período intercrítico até a otimização dos níveis de ácido úrico ou no *flare* da doença. Colchicina 0,5 a 0,6 mg de 12/12 h VO é eventualmente indicada. Deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal e hepática pelos riscos de intoxicação. Efeitos adversos fatais temíveis são citopenias, rabdomiólise, neuropatia periférica e erupção cutânea grave. Efeitos adversos podem ocorrer com inibidores de Gp-P (macrolídeos, ciclosporina, tacrolimo, amiodarona, verapamil).

Tabela 90.3 Critérios clínicos para diagnóstico de gota.

Critérios	Pontos
Sexo masculino	2
Relato de crise prévia de artrite	2
Começo da crise dentro de 1 dia	0,5
Eritema articular	1
Envolvimento da primeira metatarsofalangeana	2,5
Hipertensão ou, pelo menos, uma doença cardiovascular	1,5
Ácido úrico > 5,88 mg/dL	3,5

≤ 4 pontos: baixa probabilidade.

Entre 4 e 8 pontos: intermediária probabilidade.

≥ 8 pontos: alta probabilidade.

Costicosteroide intra-articular

Pode-se usar triancinolona 30 mg intra-articular (cotovelo, tornozelo, ombro) ou 10 mg (pequenas articulações) no caso de contraindicações às demais terapêuticas. Complicações locais como infecção e sangramento podem ocorrer.

Corticosteroide intramuscular

Dipropionato de betametasona 1 a 2 mL IM de depósito, na região glútea, constitui uma opção, no entanto não há consenso quanto à dose a ser administrada ao longo das crises.

Corticosteroide oral

Prednisona 30 a 40 mg/dia VO por 7 a 10 dias pode ser usada principalmente em casos de crises poliarticulares e pacientes internados. Efeitos adversos, como disglicemias, aumento pressórico, alterações do humor, podem aparecer. Efeito rebote pode ser evidenciado em alguns pacientes com a suspensão do medicamento.

Período intercrítico e gota tofácea

O sucesso no tratamento refere-se à prevenção das crises de gota, do dano articular e do depósito dos cristais nos tecidos. O alvo terapêutico é manter a concentração de ácido úrico menor que 6 mg/dl e menor que 5 mg/dl quando há tofos. A profilaxia com colchicina ou AINE deve ser realizada até a otimização das terapias redutoras de ácido úrico, o que geralmente compromete o período de 3 a 6 meses após atingir o alvo. As indicações ao início da terapêutica são:

- Crises de gota frequentes ou incapacitantes
- Sinais clínicos ou radiológicos de destruição articular (artropatia gotosa ou erosão óssea)
- Depósitos tofáceos em tecidos moles ou em osso subcondral
- Excreção de ácido úrico > 1.100 mg/dl em homens < 25 anos e mulheres em pré-menopausa
- Insuficiência renal com gota ($\text{Cl} < 60 \text{ ml/min}$)
- Nefrolitíase por ácido úrico de repetição apesar da hidratação e da alcalinização de urina.

Terapia redutora de ácido úrico

Entre as classes de agentes a utilizar no tratamento de gota, os inibidores de xantina oxidase são os mais empregados, seguidos dos agentes uricosúricos e da uricase.

Inibidores de xantina oxidase

Embora o allopurinol e o febuxostate pertençam ao grupo, pela disponibilidade e a experiência em pacientes com risco cardiovascular aumentado, o primeiro é o mais utilizado. A dose inicial é 100 mg VO com aumento a cada 2 a 4 semanas até 300 mg em geral. Pacientes com insuficiência renal a partir do estágio 3 devem utilizar a dose de 1,5 mg por ml/min de Cl. Efeitos adversos, como leucopenia, trombocitopenia, diarreia, DRESS (do inglês, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), nefrite intersticial, podem ocorrer.

Pacientes de origem asiática (chineses, tailandeses) devem ter o HLA B*5801 dosados antes de iniciar a terapêutica pelo risco de síndrome de hipersensibilidade cutânea. Interações medicamentosas com azatioprina, 6 mercaptoperímina e ciclofosfamida podem ocorrer.

Agentes uricosúricos

Benzobromarona, probenecida e lesinurad pertencem ao grupo, ainda que, em razão da disponibilidade e da segurança, a benzobromarona seja a mais utilizada, na dose de 25 a 50 mg/dia com máximo de 200 mg/dia. Deve ser evitada em casos de nefrolitíase, *rash* e intolerância gastrintestinal.

Uricase

Pegloticase e rasburicase são uricases que transformam o ácido úrico já formado em alantoína (molécula hidrossolúvel), que poderá ser seguramente excretada via renal. Em razão do preço, fica reservada para casos refratários a outros redutores de ácido úrico e para situações dramáticas, como no caso da síndrome da lise tumoral.

Doença por depósito de cristal de pirofosfato de cálcio

A doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio (DDPC) pode se apresentar de diversas maneiras e cursos clínicos. Manifestações de artrite aguda, dano aos tecidos periarticulares e artropatia inflamatória crônica degenerativa podem ocorrer e justificar um quadro clínico similar a uma crise de gota. Por sua vez, na maioria das vezes, o depósito de cálcio é silencioso e assintomático, apoiando um achado de imagem (condrocalcinoze).^{5,6}

Epidemiologia

Segundo estudos de populações norte-americanas e europeias, a DDPC pode afetar 4 a 7% da população, tendendo a ocorrer em faixas etárias mais idosas, frequentemente entre 80 e 89 anos. Em indivíduos acima de 60 anos, sua prevalência dobra a cada década. Não há preferência em relação ao sexo. Infelizmente, a maioria dos estudos de estimativa populacional não é confiável por apresentarem, como base, achados radiográficos de condrocalcinoze, e não apresentações clínicas.^{5,6}

Fatores de risco

Entre todos os fatores de risco, a história prévia de trauma é a mais comum na história clínica, embora se devam rastrear algumas condições metabólicas por se associarem à deposição de cálcio nos tecidos, a saber:

- Hiperparatireoidismo
- Hemocromatose
- Hipofosfatemia
- Hipomagnesemia

- Síndrome de Gitelman e Bartter
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Quadro clínico

Artrite aguda por DDPC

Caracteriza-se por episódios agudos de crise monoarticular ou poliarticular, autolimitados pela ocorrência de edema, eritema, calor e perda de função. As regiões do joelho e do punho são as mais acometidas com duração de dias a semanas. Trauma e cirurgia podem representar fatores precipitantes das crises de DDPC.

Artropatia crônica associada à DDPC

A artrite inflamatória crônica por DDPC pode simular a artrite reumatoide pelo acometimento poliarticular e simétrico frequentemente de articulações periféricas (punho, joelho e metacarpofalangeanas).

Em alguns pacientes, pode haver desgaste articular em seu curso clínico [pseudo-osteoartrite (pseudo-OA)]. Em casos mais graves, artropatia destrutiva com comprometimento do manguito rotador pode surgir, conhecida como síndrome do ombro de Milwaukee. Dor na região do pescoço e rigidez nucal são explicadas pela síndrome da roda dentada (*crowned dens syndrome*), ocasionada pela deposição de pirofosfato de cálcio em volta do processo odontoide e do ligamento transverso do atlas.^{5,6}

Investigação complementar

Exames de sangue

Fósforo, magnésio, PTH, ferritina, transferrina e índice de saturação de transferrina podem ser solicitados na investigação de fatores de risco.

Líquido sinovial

A artrocentese como avaliação inicial permanece o exame de escolha. Cristais de formato romboide birrefringentes positivos sob a luz polarizada da microscopia podem ser encontrados. A presença de 15.000 a 30.000 leucócitos com 90% de neutrófilos constitui um achado da crise de DDPC.

Radiografia

Podem-se observar condrocalcinose e calcificações articulares mesmo em apresentações assintomáticas; portanto, esses achados não se associam a atividade da doença. Incidência anteroposterior (AP) de joelhos, sínfise púbica e posteroanterior (PA) dos punhos devem ser solicitadas na investigação.⁶

Diagnóstico

É feito de acordo com os critérios de McCarty, apresentados na Tabela 90.4.

Tabela 90.4 Critérios diagnósticos de McCarty para doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio.

Critério de DDPC definitivo

- Presença da positividade de cristais birrefringentes na microscopia polarizada e cartilagem ou articulação com calcificação na radiografia ou
- Presença de cristais da DDPC em tecidos ou fluidos demonstrados por espectroscopia

Critério de DDPC provável

- Presença da positividade de cristais birrefringentes na microscopia polarizada ou
- Cartilagem ou articulação com calcificação na radiografia

Tratamento

Artrite aguda por DDPC

Em pacientes com até duas articulações envolvidas, candidatos a diagnóstico por artrocentese, pode-se optar por glicocorticoides intra-articulares, como a triancinolona 30 a 40 mg, com lidocaína 1% 1 a 2 mL. Nos demais

pacientes, não candidatos à punção, pode-se manter terapia oral: colchicina 0,5 a 0,6 mg de 12/12 h VO ou anti-inflamatórios por 7 a 10 dias.

O medicamento de escolha dependerá de comorbidades prévias e medicamentos já utilizados. A profilaxia com colchicina é indicada a pacientes com três ou mais crises em 1 ano.

Artropatia crônica associada a DDPC

Em manifestações como pseudo-artrite reumatoide ou pseudo-OA, é ideal o rastreio para doenças metabólicas, com correção de distúrbios eletrolíticos na tentativa de prevenir o dano articular. Em virtude da escassez de estudos nessa população e da não superioridade entre as classes de medicamentos, o julgamento clínico deve prevalecer. Anti-inflamatórios, colchicina, hidroxicloroquina e metotrexato podem ser utilizados.^{7,8}

OSTEOARTRITE

A osteoartrite (OA) é o distúrbio articular mais frequente na população, relaciona-se fortemente com a idade, sendo uma das causas mais importantes de dor crônica e perda de funcionalidade.⁹ O dano articular é um processo lento e progressivo, tendo preferência por articulações que suportam uma alta carga ao longo da vida. Globalmente, a OA afeta aproximadamente 240 milhões de pessoas, com preferência pelo sexo feminino, de faixa etária idosa, atingindo uma prevalência de 34% aos 65 anos em diante.¹⁰

Fatores de risco

Os fatores de risco para OA podem ser modificáveis ou não:

- Não modificáveis:
 - Idade
 - Sexo
 - Aspecto genético
 - Lesão articular prévia (trauma)
 - Fatores anatômicos
- Modificáveis:
 - Obesidade
 - História ocupacional
 - Fraqueza muscular
 - Tabagismo
 - Atividade física de alto impacto.

Manifestações clínicas

Os sintomas principais da OA consistem em dor crônica, rigidez e restrição do movimento com aparecimento geralmente após os 50 anos de idade. O comprometimento da OA pode ser localizado a uma única articulação ou generalizado com envolvimento poliarticular (síndrome de Kellgren).

Nas formas primárias ou idiopáticas da doença, as articulações mais envolvidas são as interfalangeanas distais (nódulos de Heberden), as interfalangeanas proximais (nódulos de Bouchard), a primeira metacarpofalangeana de mãos, quadril, joelho, articulações facetárias e a primeira metatarsofalangeana. Por sua vez, o envolvimento de ombro, cotovelo, tornozelo e metacarpofalangeanas deve levantar a suspeita para etiologias secundárias, as quais consistem em traumas prévios, distúrbios osteoarticulares (p. ex., displasia congênita de quadril), doença de Legg-Calvé-Perthes, síndrome de hipermobilidade, distúrbios metabólicos (p. ex., hemocromatose), ocronose, doença por depósito de cristais ou hemoglobinopatias.

A Tabela 90.5 resume achados na história e no exame físico que devem ser pesquisados na avaliação diagnóstica da OA.¹¹

Diagnóstico

A OA pode ser diagnosticada apenas com história clínica e exame físico típico associado a fatores de risco já estabelecidos. Exames complementares devem ser realizados em indivíduos jovens para sua apresentação, ocorrência de sintomas atípicos ou constitucionais (perda de peso, febre) e envolvimento articular não usual.

Para esses casos, o diagnóstico diferencial para artrite reumatoide, artropatia por cristais, artrite séptica ou psoriase deverá ser investigado com provas inflamatórias (PCR e VHS), autoanticorpos (fator reumatoide e anti-CCP), análise do fluido articular para cristais, Gram e cultura.¹¹

Investigação complementar

Radiografia

Entre todas as avaliações complementares, é a mais utilizada, com a possibilidade de encontrar osteófitos marginais, redução do espaço articular, esclerose subcondral, cistos ósseos e erosão óssea nas apresentações mais graves. Os achados radiológicos de Kellgren-Lawrence podem servir como ferramenta na sua avaliação para o grau da lesão articular (Tabela 90.6).

Tabela 90.5 Manifestações clínicas da osteoartrite.

Sintomas	Características
Dor	Mono ou poliarticular Evolução insidiosa Pode ser intermitente e incapacitante Aumenta com o uso, alivia ao repouso Envolvimento noturno em OA grave Dissociação clínica-radiológica
Rigidez	Matutina (aliviada em menos de 30 min)
Edema	Articular e periarticular
Exame físico	Condições
Inspeção	Edema Deformidade Atrofia muscular periarticular Atitudes (varo, valgo)
Palpação	Tensão Discreto rubor Cisto (Baker)
Amplitude de movimento	Crepitação Limitação do movimento Instabilidade articular na OA erosiva (síndrome de Crain)

Tabela 90.6 Sistema de graduação radiológica de Kellgren-Lawrence.

Grau	Achados
0	Ausência de achados radiológicos de OA
I	Dúvida sobre redução do espaço articular e possível formação osteofítica
II	Osteófitos definitivos e possível redução do espaço articular
III	Múltiplos e moderados osteófitos, espaço articular definitivamente reduzido, áreas de pseudocisto e provável deformidade óssea

IV

Osteófitos grandes, redução importante do espaço articular, grave esclerose subcondral e deformidade do contorno ósseo definitiva

Líquido sinovial

Em geral não inflamatório ou minimamente inflamatório, apresenta até 2.000 leucócitos/mm³, predominantemente mononucleares. O derrame articular da OA pode estar associado aos achados de cristais de pirofosfato de cálcio à microscopia.

Ultrasoundografia

Pode ser útil como instrumento de infiltração articular guiado pela ultrassonografia, embora seja limitada por ser operador-dependente. Derrame articular, osteófitos e cistos podem ser encontrados.

Ressonância magnética

Na maioria das vezes, não é necessária, mas tem como vantagens detectar apresentações iniciais não apontadas na radiografia e fornecer o melhor estudo da musculatura, dos tendões e dos ligamentos periarticulares.¹¹

Tratamento

As estratégias para o seguimento e o tratamento de pacientes com OA consistem em abordagens não farmacológicas, farmacológicas e cirúrgicas. Independentemente da modalidade escolhida à avaliação holística, deve ser integrada no cuidado continuado desses indivíduos. A decisão precisa ser compartilhada entre médico e paciente, com enfoque nas expectativas do tratamento, na educação sobre a doença, no controle da dor crônica e no restabelecimento de sua funcionalidade.¹²

Terapêutica não farmacológica

Deve enfatizar o conhecimento sobre a OA pelo paciente e a mudança dos fatores de risco modificáveis (obesidade, impacto articular, fortalecimento muscular) para manutenção da qualidade de vida. Avaliar se há suporte social, risco de queda e possibilidade do uso de dispositivos de suporte à deambulação.

Frequentemente, dor e dano articular estão dissociados, e avaliar seu impacto funcional, além de distúrbios do humor e do sono, pode auxiliar no tratamento.

Farmacológica

Fármacos devem ser iniciados quando a estratégia não farmacológica não surtir efeito ou de maneira concomitante em pacientes com OA sintomática. A escolha do medicamento deve se basear nas comorbidades e na articulação envolvida. Acometimento localizado de doença pode ser abordado com anti-inflamatórios locais ou sistêmicos por um curto período, devendo ser evitados em pacientes com insuficiência renal.

Pode-se usar duloxetina em acometimentos poliarticulares não responsivos aos AINE e capsaisina tópica em articulações pequenas e localizadas (OA de mão). Os corticosteroides intra-articulares, como triancinolona, podem apresentar curto alívio dos sintomas em longo prazo (cerca 4 semanas). Medicamentos como diacereína, glucosamina, abacavir e vitamina D, apesar de amplamente utilizados, carecem de falta de evidência de benefício clinicamente.

Cirúrgica

A artroplastia de quadril e joelho é indicada na refratariedade à terapêutica clínica, com base no grau de acometimento com perda de funcionalidade por parte do paciente. Frequentemente, de maneira isolada, não é efetiva sem que haja o controle dos fatores de risco agravantes, como perda de peso e prática de atividade física.

Fatores prognósticos

Entre os fatores de pior prognóstico estão: dor grave, incapacitante e contínua; sintomas depressivos; acometimento bilateral; piora radiográfica e clínica; atrofia muscular periarticular; múltiplas comorbidades; índice de massa corpórea (IMC) > 25; poucas assistência e autoavaliação do cuidado (paciente sem percepção adequada da gravidade da própria doença e do cuidado realizado).¹²

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Becker MA, Gaffo AL. Clinical manifestations and diagnosis of gout. UpToDate; 2018.
2. Janson RW. Gout. Rheumatology secrets. 3. ed. Elsevier; 2015. p. 352-60.
3. Burns CM, Wortmann RL. Clinical features of gout. In: Firestein G, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell J, editores. Kelley's textbook of rheumatology. 9. ed. Elsevier Saunders; 2013. p. 1753-74.

4. Becker MA, Gaffo AL. Lifestyle modification and other strategies to reduce the risk of gout flares and progression of gout. UpToDate; 2018.
5. McCarthy GM, Dunne A. Calcium crystal deposition diseases- beyond gout. Nature. 2018;14.
6. Becker MA, Rosenthal K. Treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. UpToDate; 2018.
7. Terkeltaub R. Calcium Crystal disease: calcium pyrophosphate dihydrate and basic calcium phosphate. In: Firestein G, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell J, editores. Kelley's textbook of rheumatology. 9. ed. Elsevier Saunders; 2013. p. 1576-96.
8. Rosenthal AK. Clinical manifestations and diagnosis of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. UpToDate; 2018.
9. Nelson AE, Jordan JM. Clinical features of osteoarthritis. In: Firestein G, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell J, editores. Kelley's textbook of rheumatology. 9. ed. Elsevier Saunders; 2013. p. 1636-48.
10. March L, Cross M. Epidemiology and risk factors of osteoarthritis. UpToDate; 2018.
11. Doherty MMA, Abhishek MBBS. Clinical manifestations and diagnosis of osteoarthritis. UpToDate; 2017.
12. Deveza LA. Overview of the management of osteoarthritis. UpToDate; 2017.

Pedro Paulo A. Pedro • Priscila Dias Cardoso Ribeiro •
Lucas Victória de Oliveira Martins

ESCLEROSE SISTÊMICA

Doença reumática autoimune crônica marcada por uma tríade de alterações autoimunes, vasculares e fibróticas, acomete pele, sistema musculosquelético e órgãos internos, principalmente pulmões, rins, trato gastrintestinal (TDI) e coração. Trata-se de uma patologia rara, com prevalência do sexo feminino (4:1), início da doença entre os 35 e 64 anos de idade e com incidência variando de 0,6 a 19 indivíduos por milhão de habitantes por ano.

Fisiopatologia e autoanticorpos

A patogênese da esclerose sistêmica (ES) é complexa e não está completamente elucidada, entretanto sabe-se que as alterações autoimunes levam a dano endotelial e síntese excessiva da matriz extracelular. A imunidade inata e adaptativa está implicada na desregulação de mediadores vasomotores, com destaque para aumento da produção de endotelina-1 e redução de óxido nítrico, que clinicamente promove manifestações vasculares, como o fenômeno de Raynaud (FR). Em relação à matriz extracelular, mediadores como o TGF-beta, levam a hiperproliferação de fibroblastos com aumento da produção e deposição de colágeno extracelular, tendo como via final a fibrose tecidual irreversível em pele e órgãos.

A autoimunidade da ES é representada laboratorialmente pela presença de fator antinuclear (FAN) positivo em mais de 90% dos pacientes, em geral de padrão nucleolar ou centromérico. Ademais, até 95% dos pacientes com ES apresentam autoanticorpos demonstráveis, que têm papel no diagnóstico precoce, na diferenciação de subgrupos clínicos, no padrão de acometimento cutâneo e visceral, e, por consequência, no prognóstico da doença. Há três autoanticorpos específicos da doença: antitopoisomerase I (anti-SCL-70), relacionado com a forma cutânea difusa (EScd), a doença pulmonar intersticial (DPI) e o acometimento cardíaco, com pior prognóstico; anticentrômero, associado à forma cutânea limitada (EScI) e à hipertensão arterial pulmonar (HAP), sendo fator protetor para DPI e crise renal esclerodérmica (CRE), e, portanto, com melhor prognóstico; e anti-RNA polimerase III, relacionado com EScd e CRE. Outros autoanticorpos menos específicos podem ser encontrados, como o anti-U3RNP, o anti-Th/To e o anti-U11/U12, assim como outros vistos em casos de sobreposição, como o anti-PM-Scl (sobreposição com polimiosite), o anti-U1-RNP ou o anti-Ro.

Manifestações clínicas e exames complementares

Pele

A doença é marcada pelo espessamento cutâneo. São descritas três fases progressivas de espessamento: inflamatória/edematosa (prurido e edema de dedos – *puffy fingers*), indurativa (espessamento) e atrófica (pele afilada e aderida aos planos profundos). O espessamento causa alterações como contraturas dos dedos e articulações, esclerodactilia, microstomia e afilamento nasal. Outras manifestações compreendem hiperpigmentação-hipopigmentação cutânea (pele em sal e pimenta), perda de fâneros, microcicatrizes em polpas digitais, telangiectasias e calcinose cutânea.

A extensão do espessamento cutâneo serve como parâmetro para a classificação da ES em forma cutânea difusa e limitada (Figura 91.1).

A EScI se caracteriza pelo acometimento cutâneo abaixo dos cotovelos e dos joelhos, poupano tronco e abdome. A EScd acomete proximalmente aos cotovelos e joelhos, além do tronco e do abdome. Ambas as formas podem acometer a face. Uma pequena minoria pode não apresentar espessamento, sendo classificados como *sine escleroderma*, que clinicamente se comportam como a EScI.

O escore cutâneo modificado de Rodnan é uma medida quantitativa e subjetiva da espessura da pele, utilizado para avaliar a extensão do espessamento. Valores superiores a 15 ou rápida progressão do escore indicam doença mais grave.

Vascular

O FRy, praticamente universal na ES, refere-se a crises de vasospasmos exagerados, desencadeados por frio, estresse ou medicações vasoconstritoras. O FRy se manifesta clinicamente por alteração da coloração de extremidades, em geral de forma trifásica, com palidez, cianose e hiperemia reacional, acompanhado de dor e parestesias, podendo complicar com úlcera digital e gangrena. Na EScI, pode se apresentar anos antes do espessamento cutâneo, enquanto, na EScd, costuma desenvolver-se no início da doença.

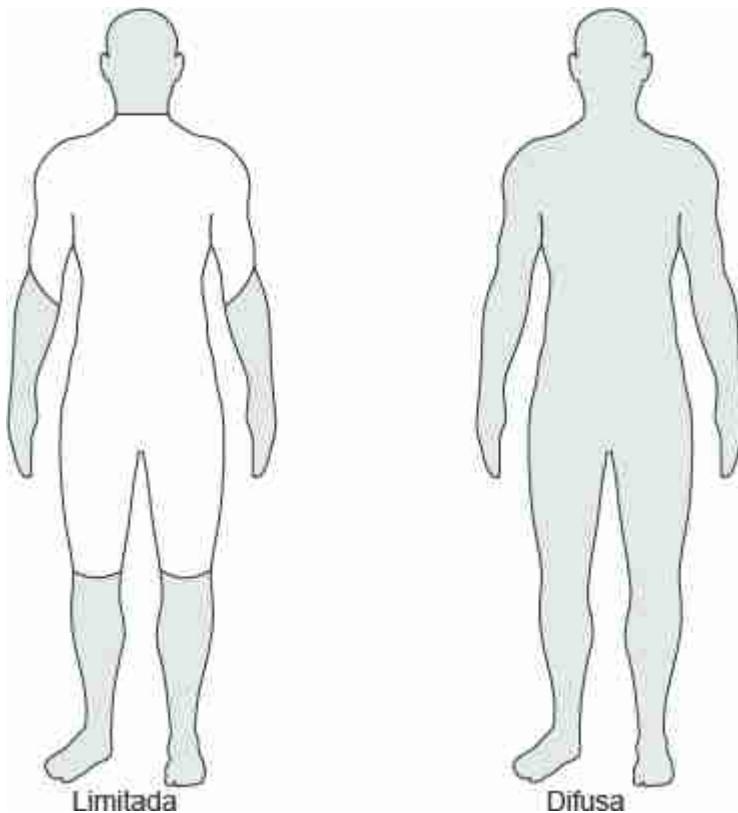


Figura 91.1 Classificação da extensão do acometimento cutâneo e das formas de esclerose sistêmica.

O FRy é avaliado pela capilaroscopia periungueal (CPU), um método não invasivo que analisa as alterações microvasculares da ES nos capilares terminais da derme periungueal dos dedos. A CPU possibilita diferenciar entre FRy primário (idiopático e sem alterações) e FRy secundário à ES, que demonstra um conjunto de alterações com a ocorrência de capilares gigantes, micro-hemorragias, áreas de desvascularização e neoangiogênese, todas descritas como padrão SD (*scleroderma pattern*), presente em 95% dos pacientes com ES. O padrão SD já pode ser visto nas fases iniciais da doença (antes do espessamento cutâneo) e contribui para o diagnóstico precoce da ES.

Pulmão

Principal causa de morte na ES. As duas formas mais comuns de acometimento pulmonar são a DPI e a HAP. A DPI relacionada com a ES apresenta-se com distintos padrões histológicos, tomográficos e de prognóstico. A pneumopatia intersticial não específica é o padrão mais frequente (75% dos pacientes), e a pneumonia intersticial usual a segunda mais frequente e de pior prognóstico. A DPI causa dispneia progressiva, tosse seca e, no exame físico, há estertores em velcro em bases pulmonares.

Por ter baixa sensibilidade para DPI, a radiografia de tórax não é utilizada. A tomografia computadorizada de alta resolução de tórax (TCAR) apresenta melhor sensibilidade e especificidade, demonstrando opacidades em vidro fosco, espessamento septal, distorção arquitetural, faveolamento e bronquiectasias de tração. Ainda, a TCAR pode indicar padrão histológico de acometimento intersticial dependendo do padrão de acometimento tomográfico, além de estimar percentualmente a extensão do acometimento pulmonar.

A prova de função pulmonar (PFP) demonstra distúrbio ventilatório restritivo com redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono. Pela frequência de acometimento e gravidade da DPI, todos os pacientes com ES devem ser rastreados rotineiramente com TCAR e PFP. Por sua vez, a hipertensão pulmonar é comumente causada por vasculopatia primária pela ES (HAP).

Outras etiologias devem ser descartadas, como doença cardíaca, doença pulmonar hipóxica ou doença tromboembólica pulmonar crônica. Clinicamente, causa dispneia progressiva, tosse seca ou dor torácica.

No ecocardiograma (ECO), elevação da pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) acima de 40 mmHg ou velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) maior que 2,8 m/s devem levar à suspeita de HAP, cuja confirmação diagnóstica é estabelecida pela realização de cateterismo cardíaco direito, no qual, por sua vez, pressão de artéria pulmonar média \geq 25 mmHg e pressão de oclusão de artéria pulmonar \leq 15 mmHg constituem diagnósticos da HAP. Os pacientes com ES devem ser rastreados rotineiramente para HAP com ECO anual.

Rins

A CRE representa uma das manifestações mais temidas em virtude da alta morbimortalidade, ocorrendo em 5 a 20% dos pacientes com ES. Manifesta-se por insuficiência renal aguda com hipertensão grave de início abrupto, podendo ter retinopatia ou encefalopatia hipertensiva (em 10% dos casos, a CRE é normotensa).

As alterações laboratoriais podem mostrar aumento de ureia e creatinina, urina 1 com sedimento urinário limpo e proteinúria branda (não nefrótica), anemia hemolítica microangiopática e plaquetopenia. Os fatores de risco são envolvimento cutâneo extenso, anti-RNA polimerase III e uso prévio de corticosteroide (prednisona \geq 15 mg/dia).

A biopsia renal demonstra vasculopatia proliferativa e obliterativa com estreitamento crescente das artérias arqueadas e interlobulares em aspecto de “casca de cebola” com isquemia glomerular. A biopsia renal pode não ser necessária em um cenário típico, porém, em casos atípicos, como elevação de creatinina sérica em pacientes normotensos, presença de sedimento urinário ativo ou proteinúria nefrótica, a biopsia auxilia no diagnóstico diferencial.

Trato gastrintestinal

O acometimento do TGI, de importante morbidade, ocorre em cerca de 90% dos pacientes, mais frequentemente na ES, podendo ser em toda a sua extensão, especialmente no esôfago. A esofagopatia manifesta-se clinicamente por disfagia baixa ou por doença do refluxo gastresofágico (DRGE) de difícil controle. A disfagia e a DRGE são avaliadas pela manometria esofágica, que mostra redução/ausência de pressão do esfíncter esofágico inferior e peristalse ineficaz. Já o esofagograma baritado, um método mais simples, demonstra incoordenação da peristalse e esôfago dilatado.

A endoscopia digestiva alta (EDA) é capaz de exibir alterações erosivas por DRGE em 75% dos pacientes, que pode complicar com estenose péptica e esôfago de Barrett (40%). Ademais, a DRGE pode levar à pneumonia por microaspiração, tornando-se um gatilho de piora da DPI. O estômago pode ser acometido pela ectasia venosa gástrica antral (EVGA), que causa sangramento agudo ou crônico, com a EDA mostrando estrias da vasculatura antral ectasiada em mucosa edemaciada (estômago em melancia).

No acometimento do TGI inferior, diversas alterações, como gastroparesia, hipomotilidade, pseudoobstrução intestinal, supercrescimento bacteriano e disabsorção, causam diferentes sintomas, como dor e distensão abdominal, saciedade precoce, flatulência, náuseas e vômitos, diarreia e constipação intestinal. Em até 20% dos pacientes, nota-se desnutrição. Uma rara complicaçāo refere-se à pneumatose intestinal cistoide, que pode causar pneumoperitônio espontâneo. O envolvimento anorrectal manifesta-se por incontinência fecal.

Coração

O envolvimento cardíaco é frequentemente oculto e de mau prognóstico (terceira causa de morte). O coração pode ser afetado no pericárdio, no miocárdio, no endocárdio ou no sistema de condução por fibrose e/ou isquemia microvascular. Assim, há um amplo espectro de acometimento com diferentes manifestações clínicas, como pericardite, derrame pericárdico, miocardite, endomiocardiofibrose, doença microvascular, distúrbios de condução e arritmias. Clinicamente, pode haver dor torácica, dispneia ou palpitações. O eletrocardiograma pode mostrar intervalo PR prolongado, hemibloqueio fascicular anterior esquerdo e atraso na condução intraventricular. Por sua vez, o Holter de 24 h consegue demonstrar diferentes arritmias supraventriculares e ventriculares. O ECO pode exibir diversas alterações da função cardíaca, sendo o achado mais comum a disfunção diastólica, ou do pericárdio, como pericardite ou derrame. A ressonância magnética cardíaca representa outro método capaz de avaliar inflamação e/ou fibrose miocárdica, assim como defeitos segmentares de perfusão.

Diagnóstico

Os critérios de classificação da ES vêm evoluindo ao longo do tempo para identificar os pacientes cada vez mais precocemente. Atualmente, usam-se os critérios de classificação de ES do American College of Rheumatology (ACR) e da European League Against Rheumatism (EULAR) de 2013 (Tabela 91.1), que incorporam diferentes manifestações da doença e exames complementares (CPU e autoanticorpos específicos).

A pontuação total é determinada pela soma da pontuação máxima em cada categoria do critério – com pontuação \geq 9, classifica-se como ES definida (sensibilidade de 91% e especificidade de 92%). Os critérios não são aplicáveis em casos com espessamento cutâneo que poupa os dedos ou com doenças esclerodermia-like (p. ex., fibrose esclerosante nefrogênica, morfeia generalizada ou fasciite eosinofílica).

Tratamento

O tratamento para pacientes com ES continua a ser complexo, em razão da heterogeneidade de manifestações clínicas pelos diferentes mecanismos envolvidos na patogênese. Em 2017, uma força-tarefa atualizou as recomendações para o tratamento da ES, sendo as abordagens divididas em seis subgrupos principais (Tabela 91.2).

O FRy e as úlceras digitais são tratados com vasodilatadores, como bloqueadores de canal de cálcio e inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5), cujos efeitos adversos mais comuns são hipotensão, tontura e cefaleia. Os PDE-5 também podem causar distúrbios visuais, epistaxe e congestão nasal. Os antagonistas do receptor de endotelina (ARE) não têm papel no FRy, mas diminuem a recorrência de úlceras digitais. Outras medicações com menor evidência podem ser usadas, como estatina, fluoxetina e ácido acetilsalicílico. Em crises graves de FRy ou gangrena digital, o alprostadil representa uma opção.

Tabela 91.1 Critérios de classificação da esclerose sistêmica do ACR/EULAR 2013.

Item	Subitem	Pontos
Espessamento cutâneo dos dedos de ambas as mãos, estendendo-se proximalmente às articulações metacarpofalangeanas (critério suficiente)	-	9
Espessamento cutâneo de quirodáctilos (considerar pontuação mais alta)	<i>Puffy fingers</i> (edema de dedos) Esclerodactilia	2 4
Lesão em ponta de dedos (considerar pontuação mais alta)	Úlceras em polpa digital Microcicatrizes em polpa digital	2 3
Telangiectasias	-	2
Capilaroscopia anormal	-	2
HAP e/ou DPI (pontuação máxima: 2)	-	2
Fenômeno de Raynaud	-	3
Autoanticorpos relacionados com a ES (pontuação máxima: 3)	Anticentrômero Antitopoisomerase I Anti-RNA polimerase III	3 3 3

HAP: hipertensão arterial pulmonar.

Tabela 91.2 Manifestações clínicas e tratamentos recomendados.

Manifestação clínica	Recomendações e considerações	Sugestão farmacológica
Fenômeno de Raynaud	■ BCCd: deve ser considerado 1ª linha ■ PDE-5: alternativa ao BCCd (mesma evidência)	Nifedipino (10 a 20 mg 3 vezes/dia) Sildenafil

		(50 a 100 mg 2 vezes/dia)
Úlceras digitais	<ul style="list-style-type: none"> ■ BCC ■ PDE-5: deve ser considerado 1ª linha ■ ARE: deve ser considerado profilaxia secundária 	Nifedipino (10 a 20 mg 3 vezes/dia) Sildenafil (50 a 100 mg 2 vezes/dia) Bosentana (62,5 a 125 mg 2 vezes/dia)
Hipertensão arterial pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> ■ ARE ■ PDE-5 ■ Riociguat* ■ Epoprostenol IV* 	Bosentana (62,5 a 125 mg 2 vezes/dia) Sildenafil (50 a 100 mg 2 vezes/dia) Riociguat VO (0,5 a 2,5 mg 1 vez/dia) Epoprostenol IV (1 a 2 ng/kg/min)
Espessamento cutâneo e doença intersticial pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> ■ Metotrexato: espessamento cutâneo na EScd principalmente estágio precoce. Evitado na DPI ■ Ciclofosfamida: DPI nos casos de doença progressiva e perda de função pulmonar ■ TXMO: pacientes selecionados com perda rápida de função e risco de falência orgânica 	Metotrexato VO/SC (10 a 25 mg 1 vez/semana) CFA IV (0,5 a 1 g/kg/m ²) CFA VO (1 a 2 mg/kg/dia)
Crise renal esclerodérmica	<ul style="list-style-type: none"> ■ IECA: dose máxima tolerada pelo paciente ■ Monitoramento cuidadoso de PA e FR de 	Captopril (25 a 50 mg 8/8 h) Prednisona < 15 mg/dia

	pacientes em uso de glicocorticoide	
Doença gastrintestinal	<ul style="list-style-type: none"> ■ IBP: profilaxia de esofagite erosiva, estenose péptica e esôfago de Barrett ■ Procinéticos: disfagia, saciedade precoce, pseudo-obstrução, distensão abdominal ■ Antibioticoterapia intermitente: suspeita de supercrescimento bacteriano 	Omeprazol (20 a 40 mg 12/12 h) Bromoprida (10 mg 2 a 3 vezes/dia) Metronidazol (250 mg 8/8 h) Ciprofloxacino (500 mg 12/12 h)

* Não disponíveis no Brasil até o momento. PA: pressão arterial sistêmica; FR: função renal; BCCd: bloqueador de canal de cálcio di-hidropiridínico; PDE-5: inibidor da fosfodiesterase-5; ARE: antagonista do receptor de endotelina; CFA: ciclofosfamida; TXMO: transplante de células-tronco hematopoéticas; IBP: inibidor da bomba de prótons.

A HAP também é tratada com vasodilatadores, podendo-se usar PDE-5, ARE, análogos da prostaciclinas ou estimuladores da guanilato-ciclase. O tratamento pode ser em monoterapia ou combinado.

O espessamento cutâneo e a DPI são tratados com imunossupressores, como metotrexato ou ciclofosfamida. Nos casos com espessamento cutâneo rapidamente progressivo ou com Rodnan > 15, prefere-se a ciclofosfamida. Na DPI, o tratamento é indicado quando há dispneia, capacidade vital forçada < 70% na PFP ou extensão da DPI acima de 20% na TCAR. Dessa forma, pequenas alterações de espessamento cutâneo ou DPI podem ser acompanhadas evolutivamente sem tratamento específico. Outras opções são o micofenolato de mofetila e o rituximabe. Em pacientes criteriosamente selecionados, o transplante autólogo de células tronco constitui uma opção.

A CRE é tratada com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), na dose máxima tolerada pelo paciente. Nos pacientes com contraindicação aos IECA, podem-se usar bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA). O uso profilático de IECA ou BRA não é recomendado. Na CRE, comumente é necessária terapia renal substitutiva.

As manifestações gastrintestinais são tratadas de forma sintomática de acordo com o acometimento que surge. Os inibidores de bomba de próton auxiliam na redução dos sintomas de DRGE e na prevenção de suas complicações, também tendo papel no tratamento da pneumonia por microaspiração. Os procinéticos também atuam no acometimento esofágico e no acometimento intestinal baixo. A EVGA é tratada com reposição de ferro e argônio por EDA. Na suspeita de supercrescimento bacteriano, o tratamento empírico com ciclos de antibióticos por 5 a 14 dias pode melhorar as queixas intestinais.

DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO

A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) é uma síndrome de sobreposição caracterizada por diferentes manifestações de outras doenças reumáticas autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, ES, miopatia inflamatória e artrite reumatoide, está associada à presença do anticorpo anti-U1-RNP em altos títulos. A DMTC surge com maior frequência em mulheres e ao redor dos 40 anos. As manifestações clínicas mais comuns são FRy, artrite, *puffy fingers*, esclerodactilia, esofagopatia, miosite e acometimento pulmonar por DPI ou HAP. O acometimento pulmonar representa a principal causa de morte na doença, necessitando, assim, de rastreio rotineiro com exames complementares, como PFP, ECO e TCAR de tórax. Todos os pacientes têm FAN positivo com padrão nuclear pontilhado grosso e anti-U1-RNP em altos títulos com ausência de outros autoanticorpos. O tratamento da DMTC é feito de acordo com as manifestações presentes. O FRy é tratado com vasodilatadores. Os imunossupressores são utilizados na artrite, na miosite e na DPI. Diferentemente da ES, na DMTC a HAP também é tratada com imunossupressores (corticosteroide e ciclofosfamida).

BIBLIOGRAFIA

- Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Ann Rheum Dis. 2011;70:476-81.
Denton C, Khaanna D. Systemic Sclerosis. The Lancet. 2017;7(390).

- Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg O. Mixed connective tissue disease. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2016;30:95-111.
- Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. Rheumatology. 7 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 156.
- Kayser C, Andrade L. Importance of the nailfold capillaroscopy in the investigation of Raynaud's phenomenon and scleroderma-spectrum syndromes. Rev Bras Reumatol. 2004;44(1):46-52.
- Kayser C, Fritzler M. Autoantibodies in systemic sclerosis. Frontiers in Immunology. 2015;6(167).
- Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L et al. Standardization of the modified Rodnan. Skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. Journal of Scleroerma and Related Disorders. 2017;2(1):11-8.
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017;76:1327-39.
- Orlandi M, Barsotti S, Lepri G, Codullo V, Di Battista M, Guiducci S et al. One year in review 2018: systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2018;36(Suppl. 113):S3-S23.
- Woodworth T, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. Nat Rev Nephrol. 2016;12.

*Flávia Campos Peixoto •
Thauana Luiza de Oliveira*

INTRODUÇÃO

As espondiloartrites representam um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias, que compartilham alguns aspectos clínicos, genéticos e radiológicos, como o acometimento da êntese, a associação genética com o HLA-B27, o acometimento das sacroilíacas e as manifestações extra-articulares (MEA).

A espondiloartrite axial representa a fase inicial da doença, na qual ainda não houve acometimento radiográfico. Quando o acometimento axial é visível na radiografia, a doença passa a chamar-se espondilite anquilosante (EA).

Espondiloartrite periférica é a que envolve pacientes com sintomas típicos das espondiloartropatias em que o acometimento periférico é exclusivo ou predominante.

As espondiloartrites incluem as formas artrite psoriásica, artrite reativa, artrite de doenças inflamatórias e espondiloartropatias indiferenciadas.

EPIDEMIOLOGIA

As espondiloartrites têm predileção pelo sexo masculino na proporção de 2 a 3:1. A prevalência de todo grupo é de cerca de 1% da população geral, mais precisamente 0,43%, segundo a Assessment on SpondyloArthritis International Society (ASAS).

Desse total, 20 a 30% correspondem a espondiloartrite periférica, com 2 a 3% apresentando acometimento da artrite psoriásica, 0,2% espondiloartrite enteropática, 1 a 2% artrite reativa e 6,3% artrite indiferenciada.

O HLA-B27 está presente em 50 a 90% dos pacientes com EA. A presença de HLA-B27 positivo aumenta em 50 a 100% o risco de desenvolver EA. O HLA-B*2705 é o subtipo mais prevalente.

FISIOPATOLOGIA

A êntese de fibrocartilagem seria o ponto inicial de todas as espondiloartrites. A inflamação da êntese, por estresse mecânico ou infeccioso em pacientes predispostos, desencadearia uma resposta imune mediada por IL-23 e IL17. A imunidade inata ativa linfócitos CD4 que, pela liberação de TNF e IL17A, perpetuariam essa inflamação. A inflamação persistente levaria a edema de medula óssea, erosões e consequente evolução para osteoproliferação como um mecanismo de reparação da lesão local.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Sacroileite

Dor alternante em nádegas, que piora ao repouso, podendo ou não irradiar pela face posterior da coxa.

Espondilite

Dor em região de coluna, insidiosa, com duração maior que 3 meses. Dor que piora à noite e ao repouso, com rigidez matinal maior que 30 min e que melhora ao movimento. A região lombar é a mais acometida.

Entesite

As ênteses são estruturas extra-articulares que se ancoram no osso por meio dos tendões e das fáscias. Sua inflamação causa dor, limitação e rigidez. Sabe-se que a inflamação é o ponto inicial para as espondiloartrites.

Dactilite

Edema difuso de todo o dedo, relacionado com inflamação das bainhas dos tendões flexores das articulações metacarpofalangeanas, metatarsofalangeanas ou interfalangeanas. Pode ocorrer em mãos ou pés.

Alterações cutâneas e ungueais

Psoríase é a manifestação cutânea mais frequente. Apresenta-se na forma de uma lesão eritematosa, com espessamento, bem delimitada e com descamação. O tamanho e a morfologia das lesões são variáveis.

Afeta preferencialmente a superfície extensora das extremidades e o couro cabeludo. O acometimento ungueal mais frequente em pacientes com artrite psoriásica é a distrofia ungueal (onicólise, leuconíquia, hipertrofia subungueal, manchas de óleo e pitting). Alguns casos de pioderma gangrenoso e eritema nodoso são descritos na artrite enteropática, e de ceratodermia blenorragica (lesão papuloescamosa em palmas e plantas) em pacientes com artrite reativa.

Uveíte

Característica extra-articular mais comum da espondiloartrite durante todo o curso da doença, principalmente nos pacientes positivos para HLA-B27. A uveíte anterior aguda não granulomatosa, alternante e unilateral constitui a apresentação mais comum. Os pacientes se queixam de dor, hiperemia, fotofobia e borramento visual. Em geral, tem início súbito e duração limitada.

Alterações do trato gastrintestinal

A frequência de manifestações gastrintestinais varia de 11 a 30%, com o intestino como órgão mais acometido (em torno de 60% dos casos). Aproximadamente 5 a 10% dessas manifestações estão associados à doença inflamatória intestinal. Uma grande porcentagem de pacientes, em torno de 65%, com sintomas gastrintestinais inespecíficos pode ter algum grau de inflamação intestinal que será confirmada somente por meio de investigação endoscópica.

Alterações genitourinárias.

Uretrite, disúria, dor pélvica e balanite circinada são algumas das manifestações clínicas associadas.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das espondiloartropatias deve ser feito pela junção de fatores sugestivos da doença. É preciso avaliar dados epidemiológicos, história familiar, manifestações axiais e periféricas da doença.

Os critérios de Nova York (1984) são bastante específicos para o diagnóstico de EA, porém a espera por alteração na radiografia de sacroilíacas causa um atraso diagnóstico importante.

Em 2009, o grupo ASAS propôs critérios diagnósticos para espondiloartrite axial e periférica, os quais apresentam boa sensibilidade (80%) e especificidade (83%) para diagnóstico.

O critério CASPAR é utilizado para diagnóstico das artrites psoriásicas, em que três pontos ou mais preenchem critério diagnóstico.

Até o momento, a artrite reativa não apresenta critérios diagnósticos específicos. A coleta de uma história clínica em busca de fatores de risco, por meio de exposição sexual ou de quadros gastrintestinais prévios, tem grande importância. Manifestações clínicas de artrite, uveíte, lombalgia, dactilite podem ajudar. Correlacionar esses sintomas com a existência de um gatilho infeccioso prévio é bastante importante para direcionar o diagnóstico.

Artrite enteropática não apresenta até o momento nenhum critério diagnóstico estabelecido. Pode-se verificar anemia de doença crônica, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) elevadas, além de fator reumatoide em baixos títulos. O HLA-B27 é positivo em uma menor proporção em comparação à EA.

Os critérios classificatórios da ASAS para espondiloartrite axial e periférica são apresentados nas Tabelas 92.1 e 92.2, respectivamente. Já a Tabela 92.3 mostra os critérios classificatórios para artrite psoriásica.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Algumas ferramentas são utilizadas para a avaliação clínica do paciente, assim como para direcionar o melhor tratamento. Em EA e espondiloartrite axial, usam-se BASDAI, ASDAS, BASFI; em artrite psoriásica, DPSA e MDA.

TRATAMENTO

Espondilite anquilosante e espondiloartrite axial

O tratamento da EA e da espondiloartrite axial inclui:

■ Medidas farmacológicas:

- Anti-inflamatórios não esteroides (AINE): tratamento de primeira linha com boa resposta clínica. Melhora da dor e da rigidez é alcançada em 48 a 72 h. Esses fármacos devem ser utilizados em doses otimizadas

Tabela 92.1 Critérios classificatórios da ASAS para espondiloartrite axial.

■ Sacroileite na imagem* + ≥ 1 característica da espondiloartrite

■ HLA-B27 + ≥ 2 características da espondiloartrite

Características da espondiloartrite:

- Dor lombar inflamatória
- Artrite
- Entesite (calcanhar)
- Uveíte
- Dactilite
- Psoríase
- Crohn/colite ulcerativa
- Boa resposta a anti-inflamatórios não esteroides
- História familiar de espondiloartrite
- HLA-B27
- PCR elevada

Obs.: aplica-se a pacientes com dor lombar ≥ 3 meses e idade de início < 45 anos.

* Sacroileíte na imagem: inflamação ativa (aguda) na ressonância magnética, altamente sugestiva de sacroileíte associada a espondiloartrite. Sacroileíte radiológica definida de acordo com os critérios modificados de Nova York.

n = 649 pacientes com dor lombar. Sensibilidade: 82,9%. Especificidade: 84,4%. Somente imagem: sensibilidade 66,2%; especificidade 97,3%.

Tabela 92.2 Critérios classificatórios da ASAS para espondiloartrite periférica.

Artrite, entesite ou dactilite mais:

- ≥ 1 característica das espondiloartrites:
 - Uveíte
 - Psoríase
 - Crohn/colite ulcerativa
 - Infecção precedente
 - HLA-B27
 - Sacroileíte pela imagem
- ≥ 2 características das espondiloartrites:
 - Artrite
 - Entesite (calcanhar)
 - Dactilite
 - Dor lombar de ritmo inflamatório (alguma vez)
 - História familiar de espondiloartrite

Sensibilidade: 77,8%; especificidade: 82,2%; n: 266.

Tabela 92.3 Critérios CASPAR para artrite psoriásica.

Critérios	Pontos
Psoríase cutânea atual	2
História de psoríase	1
História familiar de psoríase	1
Dactilite	1
Neoformação óssea justarticular	1
Fator reumatoide negativo	1
Distrofia ungueal	1

Obs.: diagnostica-se artrite psoriásica quando há doença articular inflamatória estabelecida e, pelo menos, três pontos nos critérios.

- Medicações modificadoras de curso de doença sintéticas: sulfassalazina na dose de 2 a 3 g/dia. Melhor resposta em espondiloartrite de predomínio periférico
- Anti-TNF: indicado no tratamento de pacientes que falharam à tentativa de pelo menos dois AINE diferentes. São eles: etarnecepte, adalimumabe, infliximabe, golimumabe
- Inibidor de IL-17: representado pelo secuquinumabe. Medicamento indicado se houver falha ou contraindicação aos anti-TNF
- Medidas não farmacológicas:
 - Mudanças de estilo de vida (p. ex., cessação do tabagismo)
 - Índice de massa corpórea adequado
 - Exercício físico regular
 - Fisioterapia.

Espondiloartrites periféricas

O tratamento das espondiloartrites periféricas é farmacológico e inclui o uso de:

- AINE: indicado como sintomático
- Corticosteroide: o sistêmico é indicado na artrite reativa. Usar com bastante cautela na artrite psoriásica. Corticosteroide intra-articular pode ser usado com bom benefício na artrite psoriásica
- Sulfassalazina e metotrexato: apresentam benefício no controle clínico dos pacientes, porém não evitam progressão radiográfica
- Anti-TNF: apresentam boa resposta clínica e limitam a progressão radiográfica. Eficácia comprovada após 12 semanas de tratamento
- Ustequinumabe, inibidor de IL 12-23: recomendado em casos de falha ou contraindicação ao anti-TNF
- Inibidor de IL-17: indicado se houver falha ou contraindicação aos anti-TNF
- Abatacepte: uma proteína de fusão que, por meio da modulação, estimula linfócitos T
- Tofacitinibe: inibidor de JAK 1 e 3, indicado em pacientes que nunca receberam tratamento com biológicos ou que apresentaram falha ao tratamento com anti-TNF.

Artrite psoriásica

O tratamento da artrite psoriásica varia conforme o seu acometimento:

- Pele: uso de emolientes, retinoides, PUVA/REPUVA. Nas formas graves e refratárias, o uso de metotrexato e ciclosporina está indicado. Na ausência de resposta, anti-TNF, anti-IL12/23 e anti-IL17
- Dactilite: uso de AINE e medicações modificadoras de curso de doença sintéticas está indicado no tratamento

- Entesite: o uso de AINE e anti-TNF está indicado no tratamento, dependendo da gravidade e da limitação funcional do paciente
- Artrite periférica: uso de AINE na artrite leve apresenta boa resposta. Na artrite moderada e com ausência de resposta aos AINE, o metotrexato, a leflunomida e a ciclosporina podem ser utilizados. Na ausência de resposta ou na artrite com limitação funcional importante, o tratamento com anti-TNF está indicado. Corticosteroide intra-articular pode ser usado em casos de mono/oligoartrite
- Axial: os AINE podem ser usados na forma leve com melhora da rigidez, da dor lombar e da funcionalidade. Quando da ausência de resposta ou da forma moderada da doença, é indicado o uso de anti-TNF. Não há benefício do uso de medicações modificadoras de curso de doença sintéticas na forma axial.

Artrite enteropática

O tratamento da artrite enteropática é farmacológico e inclui o uso de:

- AINE: indicados para os sintomas articulares, porém devem ser usados com cautela por piorarem o quadro intestinal, principalmente na retocolite ulcerativa
- Sulfassalazina: bom medicamento para quadro periférico e intestinal
- Anti-TNF: indicado para o controle tanto da doença articular quanto da intestinal. Infliximabe, adalimumabe e certolizumabe apresentam boa resposta.

Artrite reativa

O tratamento da artrite reativa é farmacológico e abrange o uso de:

- AINE: para controle sintomático. Devem ser usados em doses plenas
- Corticosteroide intra-articular: nas mono/oligoartrites
- Sulfassalazina e metotrexato: para quadro articular crônico
- Antibióticos: devem ser usados se identificado o sítio de infecção. Os mais usados são o ciprofloxacino e a doxiciclina. O tratamento dura de 2 semanas a 3 meses.

BIBLIOGRAFIA

- Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):e000053.
- Lambert RGW, Bakker PAC, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann K-GA et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1958-63.
- Liden SVD, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York Criteria. *Arthritis and Rheumatism*. 1984;27(4): 361-68.
- Machado PM, Landewe R, Heijde D van der. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1539-40.
- Resende GG, Lanna CC, Bortoluzzo AB. Enteropathic arthritis in Brazil: data from the Brazilian Registry of Spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(6):452-9.
- Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Silva Carneiro SC, Carvalho MAP et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento – Primeira Revisão. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(4):233-42.
- Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
- Ward MM, Deodhar A, Akl EA et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):282-98.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31.

*Ana Teresa Pereira Vieira • Paola Wyatt Brock •
Alessandra de Sousa Braz*

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma patologia de etiologia ainda desconhecida, que se manifesta por dor difusa. Inicialmente descrita como uma fibrosite, em meados do século 19, na França e na Inglaterra, foi reconhecida por muitos reumatologistas, ao fim do século seguinte, como uma síndrome distinta, quando foram propostos seus critérios classificatórios pela primeira vez.

O mecanismo patológico mais bem estabelecido para esse distúrbio consiste em uma amplificação central da dor e dos processos sensitivos, que podem ocorrer mesmo na ausência de fatores psicológicos identificáveis.

Testes dolorosos experimentais identificaram uma atenuação da atividade analgésica descendente como, pelo menos, um potencial motivo para a sensibilidade dolorosa difusa nos portadores de FM. A aplicação de um estímulo doloroso intenso em um indivíduo saudável produz um aumento no limiar da dor em áreas distantes ao local no qual o estímulo nociceptivo foi aplicado. Esse efeito é chamado de controle inibitório difuso (CIND) e parece estar reduzido em pacientes com FM. Essa redução não é vista em pacientes com depressão, sendo específica de distúrbios que evoluem com dor crônica. A resposta do CIND depende de sistemas antinociceptivos descendentes, como os noradrenérgicos e os serotoninérgicos, que se projetam do tronco encefálico para a coluna e regulam a entrada nociceptiva periférica para o corno dorsal. Parte da sinalização nociceptiva (via fibras C e fibras A-delta) pode estar suprimida no nível medular de indivíduos saudáveis, mas ganham acesso ao cérebro naqueles com FM em decorrência de deficiências nesse controle inibitório.

Atribui-se o processamento de dor aumentado na FM a um desequilíbrio de diversos neurotransmissores que controlam a sua intensidade. Baixos níveis de neurotransmissores inibitórios causam aumento da atividade nociceptiva, enquanto os níveis de neurotransmissores excitatórios (que aumentam a transmissão da dor), como substância P, glutamato/aminoácidos excitantes (EAA) e fator de crescimento neuronal, estão elevados na FM e, provavelmente, contribuem para o aumento da atividade das vias ascendentes nociceptivas.

Estudos mostraram que pacientes com FM apresentavam níveis séricos menores de catecolaminas plasmáticas, hormônio adrenocorticotrófico e cortisol durante a extensão dos joelhos até a exaustão muscular. Além disso, demonstrou-se forte correlação entre níveis de cortisol e dor ao acordar e 1 h depois em pacientes com FM.

Evidências encontradas a partir de ressonância magnética funcional mostram que pacientes com FM apresentam aumento da ativação neuronal nas áreas cerebrais responsáveis pelo processamento da dor após a aplicação de estímulos inócuos. Além disso, exibem diversas áreas de hipoperfusão ou alterações estruturais em regiões diversas cerebrais associadas ao reconhecimento e ao processamento do estímulo doloroso.

Um componente hereditário familiar tem sido descrito para o desenvolvimento da FM – observou-se que parentes de primeiro grau têm um risco oito vezes maior de desenvolver FM em comparação à população em geral.

EPIDEMIOLOGIA

Patologia ainda bastante subdiagnosticada na prática clínica, a FM representa uma condição frequente de dor musculoesquelética, sendo mais comum em mulheres de 20 a 55 anos, embora possa ocorrer em indivíduos de qualquer sexo e idade. Sua incidência é de 6,88 casos por 1.000 pessoas-anو e 11,28 por 1.000 pessoas-anо para homens e mulheres, respectivamente. Apresenta prevalência na população geral de 1,3 a 8% e constitui o segundo transtorno reumatológico mais comum, atrás unicamente de osteoartrite.¹

DIAGNÓSTICO

Quadro clínico

O diagnóstico de FM baseia-se principalmente em manifestações clínicas típicas, que incluem:

- Dor musculoesquelética difusa: manifestação cardinal da FM, deve envolver ambos os lados do corpo e estar presente acima e abaixo da cintura, por pelo menos 3 meses. Pode ser descrita como mialgia ou artralgia, além de ser relatado edema articular. É comum que pacientes queixem-se de agravamento pelo frio, umidade, mudança climática, tensão emocional ou por esforço físico
- Fadiga: comumente apresentada ao acordar, quando os pacientes costumam sentir rigidez e sentem-se cansados, a despeito de terem dormido durante 8 a 10 h
- Distúrbios do sono: a prevalência de anormalidades do sono é superior a 90% nesses pacientes. A gravidade desse distúrbio se correlaciona com a gravidade da dor, e vice-versa, havendo um efeito cumulativo entre má qualidade do sono, dor e fadiga
- Distúrbios cognitivos: incluem distúrbios de atenção e dificuldade de realizar tarefas que exijam rápido raciocínio
- Sintomas psiquiátricos: depressão e ansiedade surgem em 62 a 86% dos pacientes e estão associadas à gravidade de sintomas na FM
- Cefaleias: acontecem em mais de 50% dos pacientes e incluem migrânea e cefaleia tensional
- Parestesias: comumente relatadas, incluem dormência, formigamento, queimação ou crepitações, especialmente em ambos os braços e nas pernas
- Outros sintomas e distúrbios: esses pacientes podem apresentar uma variedade de sintomas inespecíficos, como dor abdominal, costochondrite, sintomas sugestivos de síndrome do intestino irritável (SII), dor pélvica, cistite intersticial ou síndrome da bexiga dolorosa. Mesmo sendo SII a síndrome mais comumente associada à FM, a doença do refluxo gástrico ainda é mais comum na FM em comparação à população geral. Esses pacientes também podem apresentar fenômeno de Raynaud sem que isso implique doença inflamatória.

Diagnóstico diferencial

Muitas patologias que fazem diagnóstico diferencial com FM podem também surgir concomitantemente a esse diagnóstico:

- Síndrome da fadiga crônica: fadiga inexplicada, recorrente ou persistente nos últimos 6 meses
- SII: desconforto abdominal afetado pela evacuação por 3 meses ou mais no último ano
- Disfunção da articulação temporomandibular: dor facial ou em mandíbula, recorrente e/ou limitação da abertura da mandíbula
- Vulvodinia: dor pélvica ou vaginal frequentes
- Distúrbios psiquiátricos
- Síndrome da dor miofascial
- Distúrbios neurológicos, como esclerose múltipla, miastenia grave, neuropatias periféricas
- Polimialgia reumática
- Miopatias endócrinas e metabólicas
- Doenças inflamatórias e autoimunes: a prevalência de FM está aumentada nos pacientes com artrite crônica; 34% dos pacientes com artrite reumatoide tinham dor difusa consistente com FM, segundo o estudo de Arnold et al., de 2012.²

Exame físico

O principal achado ao exame físico desse paciente consiste na sensibilidade dolorosa à palpação de locais conhecidos como *tender points*, os quais não necessariamente fazem parte do local central de dor do paciente, mas, ao serem estimulados, provocam sintomatologia dolorosa.

É de extrema importância que o examinador saiba o local exato de palpação e a intensidade de pressão a se aplicar na área. Essa pressão deve ser de 4 kg/cm², quantidade suficiente para esbranquiçar o leito ungueal do examinador.

Esses pacientes não costumam ser sensíveis em áreas de controle – região sobre o polegar, metade do antebraço, região frontal e linha média.

O exame neurológico pode revelar alterações mínimas motoras e de sensibilidade.

Exames complementares

Não há achados laboratoriais ou radiográficos diagnósticos de FM, motivo pelo qual exames complementares devem ser realizados minimamente. Sugere a realização de hemograma completo, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa, exames que devem estar dentro da normalidade, uma vez que não há aumento de reagentes de fase aguda. Solicitar outros exames apenas se houver suspeita de outras condições clínicas associadas.

Critérios classificatórios

Foram criados para homogeneizar as populações para ensaios clínicos e para permitir a padronização como ferramentas diagnósticas.

Critérios classificatórios propostos pelo American College of Rheumatology de 1990¹

O diagnóstico é feito de forma simples, com a combinação de dois critérios:

- Sintomas de dor difusa com, pelo menos, 3 meses de duração, ocorrendo acima e abaixo do quadril e afetando ambos os lados do corpo, além do esqueleto axial
- Positividade em pelo menos 11 de 18 *tender points* previamente definidos (Figura 93.1).

Assim, apresenta sensibilidade e especificidade maiores que 85%.

Critérios diagnósticos preliminares do American College of Rheumatology de 2010^{1,3}

Muitos estudiosos defenderam que os critérios propostos em 1990 utilizam *tender points* que não deveriam ser usados para diagnóstico. Isso porque, na prática, na maioria dos casos, a contagem de *tender points* não atinge o valor predeterminado e muitos examinadores não são adequadamente treinados para tal exame, o que leva a preocupações quanto à sua acurácia. Assim, os critérios do American College of Rheumatology (ACR) de 2010 fornecem uma abordagem objetiva para o diagnóstico e a classificação e reconhecem a importância de sintomas somáticos e problemas cognitivos em pacientes com FM que não foram considerados nos critérios de 1990.

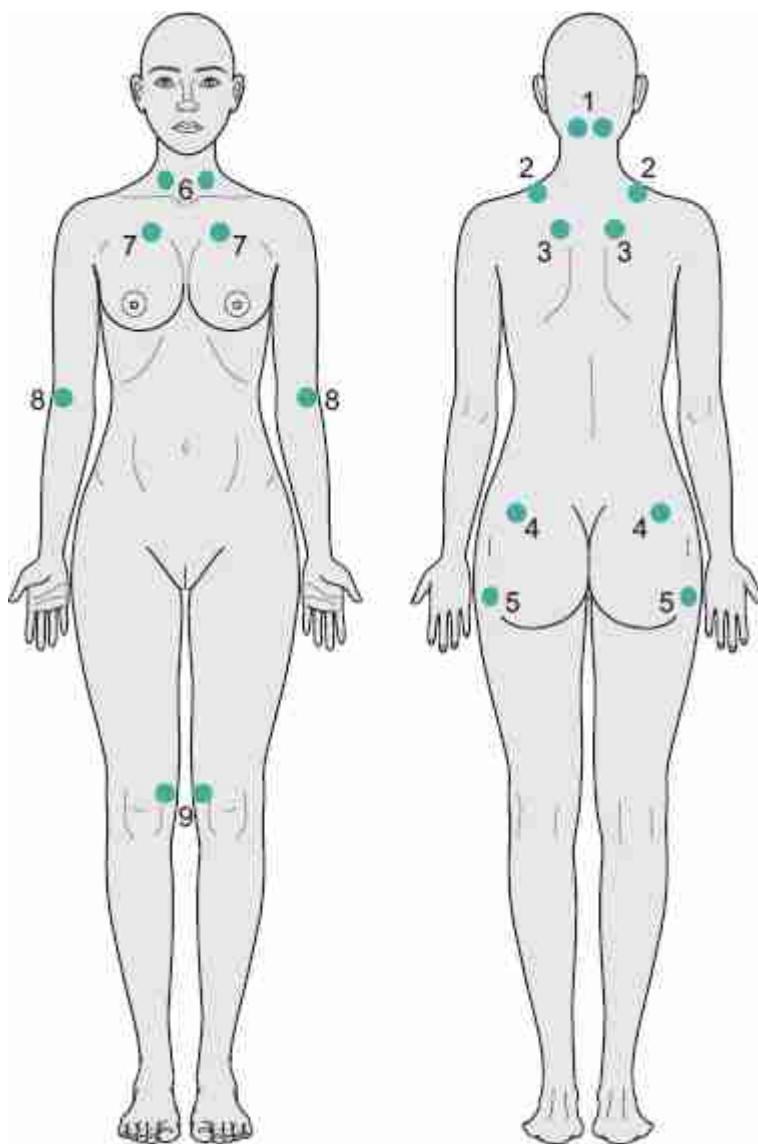


Figura 93.1 Tender points avaliados nos critérios de 1990 propostos pelo ACR: 1. Região occipital; 2. Borda médio-superior do trapézio; 3. Músculo supraespinal; 4. Quadrante superior externo do glúteo; 5. Grande trocânter; 6. Região equivalente entre os espaços vertebrais de C5-C7 em região cervical anterior; 7. Junção da segunda costela; 8. 2 cm abaixo do epicôndilo lateral; 9. Borda medial do joelho.

1. Índice de dor generalizada (IDG): medida da quantidade de regiões dolorosas do corpo, previamente determinadas, em um total de 19 regiões.
2. Escala de Gravidade de Sintomas (ESS): incluem uma estimativa do grau de fadiga, sono não reparador, sintomas cognitivos e somáticos em geral. Esses sintomas são medidos em uma escala de 0 a 3 para resultar em um total de 0 a 12. Pode ser usada em uma avaliação longitudinal.

Esses critérios foram modificados em 2011, resultando nos critérios finais, que apresentam sensibilidade de 90,2% e especificidade de 89,5%.

Critérios diagnósticos do American College of Rheumatology de 2016⁴

Nessa proposta, houve alterações nos critérios propostos em 2010/2011 (Tabela 93.1)^{1,3}, sendo as principais:

- Diagnóstico se IDG ≥ 7 e ESS ≥ 5 ou IDG 4 a 6 e ESS ≥ 9
- Adiciona um segundo critério de dor generalizada, definido como dor em pelo menos quatro de cinco regiões (membro superior esquerdo, membro superior direito, membro inferior esquerdo, membro inferior direito e axial)
- Afirma que o diagnóstico de FM pode ser dado a despeito da ocorrência de outras comorbidades clínicas importantes

- Adiciona a Escala de Sintomas de Fibromialgia como parte dos critérios.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia⁵, em suas recomendações lançadas em 2016, orienta que a FM não deve ser considerada um diagnóstico de exclusão, sendo importante também ter em mente diagnósticos diferenciais. Além disso, os pontos dolorosos podem ser úteis no diagnóstico da FM quando avaliados em conjunto com outros distúrbios funcionais contemplados nos critérios de 2010. Sua contagem pode se correlacionar com a intensidade de alguns sintomas, particularmente de estresse emocional. A Sociedade recomendou, ainda, que a FM seja diagnosticada por meio da utilização dos critérios do ACR 2010, podendo-se associá-los aos critérios de 1990 para maior acurácia.

Tabela 93.1 Critérios preliminares de fibromialgia elaborados pelo ACR em 2010.

Critérios
Um paciente satisfaz os critérios diagnósticos para fibromialgia se as três condições a seguir forem encontradas:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Índice de dor generalizada (IDG) ≥ 7 e Escala de Gravidade de Sintomas (ESS) ≥ 5 ou IDG 3 a 6 e ESS ≥ 9 2. Sintomas estão presentes em um nível similar por, pelo menos, 3 meses 3. O paciente não apresenta outra condição que justifique os sintomas
IDG
Pontuar todas as regiões de dor (pontuação de 0 a 19):
<ol style="list-style-type: none"> 1. PESCOÇO 2. Mandíbula esquerda 3. Mandíbula direita 4. Cintura escapular esquerda 5. Cintura escapular direita 6. Braço esquerdo 7. Braço direito 8. Antebraço esquerdo 9. Antebraço direito 10. Tórax 11. Abdome 12. Coluna torácica 13. Coluna lombar 14. Quadril (nádega, trocanter) esquerdo 15. Quadril (nádega, trocanter) direito 16. Coxa esquerda 17. Coxa direita 18. Perna esquerda

19. Perna direita

ESS

Para cada um dos sintomas descritos, indicar o nível de gravidade ao longo da última semana, usando a escala a seguir: 0 – sem problema; 1 – problemas mínimos a leves, geralmente intermitentes; 2 – problemas consideráveis, moderados e frequentes; 3 – problemas graves que afetam continuamente a qualidade de vida.

Sintomas:

- Fadiga (0 a 3)
- Sono não reparador (0 a 3)
- Sintomas cognitivos (0 a 3)

Sintomas somáticos em geral

- Sem sintomas (0)
- Poucos sintomas (1)
- Sintomas moderados (2)
- Muito sintomático (3)

Adaptada de Frederick et al., 2010.¹

TRATAMENTO

O tratamento da FM ainda tem mostrado resultados limitados, com melhora pouco significativa. Cerca de 50% dos pacientes apresentam alguma melhora e apenas 3% mostram remissão completa do quadro.

Para um manejo adequado, é essencial combinar medidas não farmacológicas e farmacológicas, objetivando sempre menores intensidade e frequência de sintomas.

Tratamento não farmacológico

- Educação do paciente: quanto à doença, sua natureza e benignidade. Além disso, orientar quanto às opções terapêuticas, à higiene do sono, aos efeitos adversos de um sono ruim sobre a dor e à importância de tratar comorbidades capazes de contribuir para os sintomas, como os distúrbios de humor. Quando possível, incluir familiares nas orientações
- Programa de exercícios regular, incluindo condicionamento aeróbico e alongamento, com incremento na intensidade do exercício a ser feito de maneira progressiva. Orientar que é possível haver piora da mialgia ao iniciar, mas que essas queixas melhorarão com a continuação das atividades. As opções mais bem-sucedidas são atividades aeróbicas de baixo impacto, como andar rápido, bicicleta, natação e hidroginástica
- Tratamento psicológico: principalmente a terapia cognitivo-comportamental
- Terapias alternativas: ioga, acupuntura, massagens terapêuticas.

Tratamento farmacológico

A terapia medicamentosa deve ser iniciada para sintomas que não responderam adequadamente às medidas não farmacológicas. As medicações mais bem estudadas e com efeitos mais consistentes são os antidepressivos [tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN)] e alguns anticonvulsivantes. Em geral, o tratamento inicial deve ser feito com tricíclico em dose baixa, com aumento progressivo da dose da medicação. Caso, após 3 meses, não haja resposta ideal, deve-se propor uma combinação de medicamentos, idealmente de classes diferentes para que se aproveite o benefício de mecanismos distintos.

Antidepressivos tricíclicos

De preferência a amitriptilina, com doses de 10 a 50 mg/dia, a ser fornecida 2 h antes de dormir. Não são usadas doses maiores pelos efeitos adversos inerentes à classe, como boca seca, constipação intestinal, retenção hídrica, ganho de peso e dificuldade de concentração.

Ciclobenzaprina

Pode ser usada como medicação inicial em pacientes com sintomas leves a moderados como alternativa à amitriptilina. Ambas têm estrutura tricíclica semelhante, porém a ciclobenzaprina apresenta pouco efeito antidepressivo. Iniciar com dose de 5 a 10 mg à noite, podendo chegar a doses de 40 mg/dia.

Inibidor de recaptação de serotonina e norepinefrina

Boa opção para pacientes com fadiga grave, sendo usado pela manhã. A duloxetina é preferível em pacientes que necessitam de tratamento conjunto para depressão, com dose inicial de 30 mg/dia até 60 mg/dia. Outra opção é a milnaciprana (dose inicial de até 100 mg 2 vezes/dia). Efeitos adversos incluem cefaleia, constipação intestinal e náuseas.

Anticonvulsivantes

Boa opção para pacientes com maior intensidade de distúrbios de sono, podendo-se utilizar pregabalina ou gabapentina (menos eficaz, porém com menor custo). Ambos são moduladores de canais de cálcio alfa-2/delta ligante, que modulam o influxo de cálcio nos canais iônicos ativados por voltagem e promovem, assim, efeito analgésico. A dose inicial da pregabalina é de 50 a 75 mg à noite até 300 a 450 mg/dia, se necessário. Já para a gabapentina, a dose inicial é de 300 mg 2 vezes/dia, atingindo a dose terapêutica progressivamente de 1.200 a 2.400 mg/dia. Efeitos adversos incluem tontura, sedação e ganho de peso.

Inibidores seletivos de recaptação de serotonina

Há pouca evidência sobre os efeitos dessa classe no tratamento de FM, não se mostrando melhores que placebo para dor, fadiga ou distúrbios do sono. Porém, podem ser considerados para tratamento de depressão nesses pacientes.

Analgésicos

Não há evidência que demonstre benefício com uso de analgésicos simples, anti-inflamatórios não esteroides ou opioides para tratamento da FM. A exceção é o tramadol, que está indicado por apresentar ação analgésica mi-opioide e por sua ação na recaptação de neurotransmissores.

PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com FM continua a apresentar dor crônica e fadiga ao longo dos anos, independentemente da terapêutica usada. Contudo, é notável que esses pacientes se tornam capazes de levar uma vida próxima da normalidade, inclusive trabalhando em carga horária cheia, com pouca interferência da doença em suas atividades diárias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frederick W, Clauw JD, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Russell AS et al. The American College of Rheumatology Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. Arthritis Care & Research. 2010;62(5):600-10.
2. Arnold LM, Clauw DJ, Dunegan C, Turk DC. A framework for fibromyalgia management for primary care providers. Mayo Clin Proc. 2012;87(5):488-96.
3. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flube SP, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. Arthritis Rheumatol. 2015;67(2):568-75.
4. Frederick W, Clauw JD, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2016;46(3):319-29.
5. Heymann RE, Paiva ES, Martinez JE, Helfenstein M, Rezende MC, Provenza JR et al. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. Rev Bras Reumatol. 2017;57(2):467-76.

BIBLIOGRAFIA

- Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. Curr Pain Headache Rep. 2016;20(4):25.
- Clauw DJ. Fibromyalgia, a Clinical Review. JAMA. 2014;311(15):1547-55.
- Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. J Rheumatol. 2004;31:364-78.
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. JAMA. 2004;292(19):2388-95.

- Pomares FB, Funck T, Feier NA, Roy S, Daigle-Martel A, Ceko M et al. Histological underpinnings of grey matter changes in fibromyalgia investigated using multimodal brain imaging. *J Neurosci*. 2016;37(5):1090.
- Schmidt-Wilcke T, CLauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(9):518-27.
- Wilder-Smith CH, Robert-Yap J. Abnormal endogenous pain modulation and somatic and visceral hypersensitivity in female patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3699-704.

João Victor Campos de Oliveira • Jamil Natour

INTRODUÇÃO

Lombalgia refere-se a todas as condições de dor, com ou sem rigidez do segmento lombar, localizadas na região inferior do dorso, em uma área situada entre o último arco costal e a prega glútea. Pode decorrer de diversas doenças que afetam a coluna, bem como ser sintoma de dor irradiada, de órgãos internos ou da articulação do quadril.

As doenças mais prevalentes das estruturas que compõem a coluna lombar são as de natureza mecânico-degenerativa. Os termos “osteoartrite” e “discopatia degenerativa crônica” são os mais adequados do ponto de vista semântico, já que englobam a maioria dos processos patológicos vertebrais. Evolutivamente, classifica-se como aguda (lumbago) quando de duração menor que 4 semanas, subaguda quando entre 4 e 12 semanas ou crônica se mais que 12 semanas.

Poucos casos evoluem para cronicidade, para a qual a modulação central da dor é um importante fator de risco. Em menos de 1% das situações, a lombalgia compreende um prenúncio de doença grave. Ciática refere-se à dor lombar que irradia para os membros inferiores, em geral em queimação ou pontada que se inicia nas nádegas, seguindo o trajeto do nervo ciático (parte posterior ou lateral da coxa até pé ou tornozelo). A maioria das ciatalgias é atribuída a radiculopatias de L5 ou S1.

EPIDEMIOLOGIA

A lombalgia representa um dos principais motivos de procura de atendimento médico. De elevada incidência, até 80% da população apresentará pelo menos um episódio na vida, além de ser importante causa de incapacidade laboral, permanente ou temporária. Pode acometer qualquer faixa etária, mas é incomum na 1ª década de vida. Indivíduos que trabalham em ambientes estressantes, com comorbidades físicas ou mentais, tabagistas, sedentários e obesos representam aqueles com maior chance de apresentar lombalgia. Ainda, é mais comum em mulheres que em homens.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a prevalência de dor lombar crônica continua aumentando nos países industrializados, apesar de todos os avanços na medicina – portanto, não se trata apenas de um problema de saúde pública, mas também social, pois acomete majoritariamente a população economicamente ativa, configurando a lombalgia como um dos principais motivos de inaptidão laboral.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

A anamnese adequada constitui o principal elemento no diagnóstico inicial do paciente com dor lombar, cujos aspectos-chave incluem: tempo de evolução; dor súbita ou progressiva; dor mecânica ou inflamatória; irradiação; claudicação; ambiente de trabalho; e avaliação de incapacidade. O ritmo da dor representa um item de especial importância, pois dor de ritmo inflamatório sinaliza para a possibilidade de infecção ou espondiloartropatia, cujo sintoma inicial habitualmente é a lombalgia.

Isso tem grande relevância diante do fato de que o diagnóstico de espondilite ainda é tardio, até 5 anos desde o início dos sintomas, já com certo grau de sequela instalado.

Ressalta-se também a pesquisa de sinais de alerta (*red flags*), que sugerem doença grave, exemplificados por febre, perda de peso, dor noturna, uso de corticosteroides, paciente imunossuprimido, antecedente neoplásico e acometimento motor. A ocorrência desses sinais aponta para suspeita de infecção, neoplasia, fraturas ou doenças sistêmicas, situações em que exames radiológicos, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) podem ganhar utilidade no diagnóstico, contrariamente à maioria dos casos de lombalgia. Ressaltam-se também os sinais de alerta amarelo (*yellow flags*) e os problemas psicossociais (história de ansiedade, depressão e ansiedade, catastrofização, litígio, conflitos trabalhistas, previdenciários e percepção da dor), que podem se relacionar com a cronificação do quadro doloroso.

O exame físico fornece informações importantes, como limitação de movimentos, deformidades e, sobretudo, o acometimento neurológico, o qual pode ser percebido por exame da marcha, inspeção, equilíbrio, sensibilidade, reflexos musculotendíneos, força e manobras semiológicas para compressão radicular. Quanto aos testes para compressão radicular, cita-se o de elevação dos membros inferiores (sinal de Lasègue), que consiste na elevação dos membros inferiores com o paciente em decúbito dorsal. O teste é considerado positivo se houver reprodução da dor e dos sintomas neurológicos, como parestesias no território

do dermatomo afetado, entre 30 e 70°. A positividade do teste com a elevação do membro contralateral aumenta a especificidade para hérnia. O teste pode ser feito também com o paciente sentado, elevando-se o membro inferior até a perna fazer um ângulo de 90° com o quadril, manobra que pode funcionar como distração do paciente em casos nos quais há suspeita de simulação. Devem-se realizar também inspeção da coluna e postura, palpação e percussão da espinha, e palpação de pulsos, que, de modo geral, podem identificar fatores que sugeram investigação complementar.

A influência de fatores psicossociais e amplificadores de dor pode causar a cronificação da lombalgia. Alguns sinais de dor não orgânica, sinais de Waddell, são relacionados com a falência, com explicação anatômica ou fisiológica para a dor, como hipersensibilidade a estímulos táticos, dor não explicada anatomicamente, déficit neurológico não dermatométrico e inconsistência do déficit (p. ex., o paciente apresenta déficit às manobras semiológicas, mas não ao andar, vestir-se ou quando está distraído). Quanto mais sinais de Waddell, maior o componente comportamental da dor e maior o risco de cronificação.

Quando de natureza mecânico-postural, habitualmente os exames laboratoriais são normais. Na suspeita de dor inflamatória, pode-se lançar mão de provas de atividade inflamatória, como proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS), embora estas também possam estar alteradas em condições como infecções ou neoplasias.

O principal fator de erro diagnóstico reside na sobrevalorização dos exames de imagem, pois a coluna vertebral evolui invariavelmente com alterações degenerativas que guardam pouca ou nenhuma correlação com sintomas. Cerca de um terço dos indivíduos assintomáticos apresenta hérnias de disco na RM. Na população idosa, 20% dos assintomáticos têm evidências de estenose do canal lombar.

APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

Contratura muscular

Dor lombar sem irradiação, súbita, relacionada com estresse mecânico ou vício postural prolongado, trata-se da principal forma de dor lombar aguda. O tratamento é conservador, com analgésicos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares e mobilização precoce.

Lombalgia mecânica comum

Principal causa de dor lombar crônica, refere-se à dor de evolução crônica e caráter insidioso, uni ou bilateral, que pode se irradiar para nádegas e região sacral, na ausência de uma condição específica. Embora comum, causa insegurança e erros diagnósticos. Trata-se de uma síndrome de etiologia heterogênea em que há disfunção no controle central de dor. O tratamento é frequentemente conservador, com analgésicos, educação do paciente e atividade física com ênfase no fortalecimento muscular.

Hérnia discal com radiculopatia

Hérnia discal consiste no deslocamento do núcleo pulposo além dos limites do anel fibroso, mais comum entre a 3^a e a 4^a décadas de vida, acometendo principalmente os discos L4-L5 e L5-S1. O quadro clínico habitual compreende dor lombar com piora à flexão, irradiada para um dos membros inferiores até o pé com trajeto típico da raiz acometida, podendo haver diminuição de força em membros inferiores. O diagnóstico baseia-se no quadro clínico e na propedéutica neurológica, com sinal de Lasègue positivo e alteração de reflexos tendíneos.

A raiz de L5 é testada por dorsiflexão do pé, sensibilidade na face medial do pé e o espaço entre o 1º e 2º artelhos. A raiz S1 é avaliada pelo reflexo do calcâneo, pela força por meio da flexão plantar e pela sensibilidade na parte posterior da perna e face lateral do pé. Na investigação de hérnias, exames de imagem, em especial RM, podem ser úteis. O tratamento inicialmente é conservador. O repouso é relativo, à medida que a dor impossibilite atividades e desde que o quadro clínico seja típico e sem perda motora, ainda que atividades em flexão e levantamento de peso devam ser evitados por 8 a 12 semanas.

O tratamento medicamentoso inclui glicocorticoides (GCTC), analgésicos simples ou opioides e anti-inflamatórios não esteroides (AINE) em dose plena. Pode-se lançar mão de corticosteroide via epidural para casos refratários ou quando há limitação ao uso de GCTC ou AINE. A maioria dos pacientes evolui bem com tratamento conservador. Tratamento cirúrgico (discectomia) fica reservado para os casos de piora de déficit motor, síndrome da cauda equina ou após 2 a 3 meses de tratamento clínico malsucedido.

Estenose do canal lombar ou do canal lombar estreito

Ocorre após a 5^a década de vida e sua frequência aumenta com o envelhecimento. Decorre da falta de espaço para os elementos neurais no interior do canal espinal, frequentemente de forma adquirida, em virtude de processos degenerativos progressivos relacionados com hipertrofia ligamentar, protrusões discais, cistos facetários, espondilolistese e escoliose, que, associados a pedículos constitucionalmente curtos, causam menor volume do canal. O quadro clínico caracteriza-se por claudicação associada a lombalgia, claudicação que melhora ao parar a deambulação ou se inclinar para a frente, dor e fraqueza nas pernas, com trajeto de várias raízes, e piora na extensão lombar.

A estenose pode ser observada na RM ou na TC, mas não há sinais radiográficos patognomônicos; inclusive, muitos pacientes com estenose na imagem são assintomáticos.

O tratamento inicial é conservador, incluindo analgésicos, infiltração peridural com corticosteroides e reabilitação. A cirurgia fica restrita a casos com dor radicular e incapacidade funcional pela claudicação neurogênica.

Fraturas com osteoporose

Fraturas osteoporóticas são raras abaixo dos 50 anos e aumentam progressivamente com a idade. Os principais fatores de risco consistem em sexo feminino, idade acima dos 70 anos e uso prolongado de corticosteroide. A fratura vertebral é a manifestação clínica mais comum da osteoporose, da qual 30% são assintomáticas, encontradas incidentalmente em radiografias de tórax ou coluna. As fraturas vertebrais sintomáticas cursam com dor lombar, cifose e redução de altura. Quando ocorre, a dor da fratura vertebral pode ser leve ou intensa, restrita ao sítio da fratura ou com irradiação para o abdome.

O tratamento consiste em analgesia, por meio de analgésicos comuns ou opioide fraco, de acordo com a dor do paciente.

Para a prevenção de quedas e, consequentemente, novas fraturas, recomendam-se programa de exercícios físicos e adequado aporte de cálcio e vitamina D. A ocorrência de fraturas vertebrais deve levar ao tratamento de osteoporose, com medicações antirreabsortivas, como alendronato, risedronato ou denosumabe.

Espondiloartropatias

Grupo de doenças crônico-inflamatórias que afetam principalmente o esqueleto axial de indivíduos jovens, entre 20 e 40 anos, de predomínio masculino. A apresentação clínica típica inclui rigidez matutina, especialmente lombar baixa, alívio com exercício e piora com repouso, além de dor noturna. Ainda hoje ocorre um atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico de aproximadamente 5 anos.

Síndrome da cauda equina

Constituída por dor lombar, perda de controle esfinteriano e hipoestesia em sela. Há muitas causas (entre elas, espondilite anquilosante, trauma, punção lombar, malignidade), mas a mais comum é herniação do disco intervertebral. Pode se originar de metástase de qualquer câncer e estima-se que 20% dos casos de cauda equina decorram de malignidade. O tratamento deve ser precoce e cirúrgico.

Tumores na coluna

O osso é um dos sítios mais comuns de metástase. A história pregressa de câncer, excluindo-se câncer de pele não melanoma, representa o principal fator de risco para dor lombar que tem como etiologia metástase vertebral. Entre os cânceres sólidos, mama, próstata, pulmão, tireoide e rim são responsáveis por 80% dos casos de metástase óssea. Aproximadamente 60% dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam lesões líticas no momento no diagnóstico. Entre os tumores ósseos primários que podem se apresentar com lesões líticas, pode-se citar osteossarcoma, condrossarcoma, fibrossarcoma, sarcoma de Ewing e plasmocitoma solitário. A dor é o principal sintoma, de caráter neuropático ou somático. Em pacientes com câncer e dor lombar, está indicada a RM, mesmo na ausência de sintomas neurológicos. Ainda, caso haja piora súbita de dor lombar em paciente com câncer, deve-se atentar para diagnóstico diferencial de fratura vertebral.

Causas infecciosas

Infecções espinais incluem espondilodiscite, osteomielite vertebral, abscesso epidural e, raramente, infecções facetárias. As infecções bacterianas são divididas entre piogênicas, principalmente *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*, e doenças granulomatosas, como tuberculose (TB) e brucelose. O quadro clínico da espondilite tuberculosa (doença de Pott) é habitualmente mais insidioso, levando meses a anos entre o início dos primeiros sintomas e o diagnóstico.

Embora raros, esses distúrbios são associados à elevada mortalidade: até 3% em abscessos epidurais, 6% para osteomielite espinal e até 11% nas espondilodiscites piogênicas. Em países desenvolvidos, a doença granulomatosa é mais encontrada em imigrantes, e infecções piogênicas em idosos. Em países em desenvolvimento, a TB tem ampla faixa etária de distribuição, entre 27 e 76 anos, e representa até um terço das infecções vertebrais. Pessoas com comorbidades, sobretudo imunossuprimidas e usuárias de drogas intravenosas, têm maior risco de desenvolver infecções vertebrais.

O diagnóstico etiológico definitivo é feito com isolamento do microrganismo causador a partir de material obtido diretamente da punção óssea ou de estruturas anatômicas contíguas ao osso. O tratamento da osteomielite baseia-se em cuidados gerais, antibioticoterapia e, às vezes, intervenção cirúrgica, como punção e drenagem cirúrgica com lavagem. Deve-se atentar para a possibilidade de o paciente evoluir com sinais de alarme. Se o *S. aureus* for o principal agente etiológico, as opções consistem em clindamicina, vancomicina ou teicoplanina, de 4 a 6 semanas.

Já para o tratamento da TB óssea, são usadas as mesmas medicações do tratamento da TB pulmonar, consistindo em rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por 2 meses, seguido de 4 meses de uso de rifampicina e isoniazida. Deve-se atentar também para a possibilidade de sinais de alarme. Déficits neurológicos avançados ou a progressão desses déficits durante a terapia apropriada, pacientes com doença espinal e cifose maior que 40° no momento da apresentação, ou, ainda, abscesso frio na parede torácica exigem intervenção cirúrgica, com procedimentos que incluem descompressão, drenagem de abscessos ou desbridamento do material infectado.

TRATAMENTO

O tratamento das lombalgias é farmacológico, conforme a sua classificação:

■ Lombalgia aguda:

- Analgésicos simples: paracetamol até 3,5 g/dia e dipirona até 4 g/dia
- AINE: diclofenaco 100 a 150 mg/dia, ibuprofeno 1.600 a 2.400 mg/dia e naproxeno 500 a 1.000 mg/dia
- Miorrelaxantes: ciclobenzaprina 10 a 60 mg/dia, carisoprodol 250 a 350 mg 3 vezes/dia

■ Lombalgia crônica:

- Antidepressivos: amitriptilina 25 a 150 mg/dia e duloxetina 60 a 120 mg/dia
- Anticonvulsivantes: gabapentina 900 a 3.600 mg/dia (divididos em três tomadas), pregabalina 150 a 600 mg em 2 doses diárias.

Anticonvulsivantes são indicados especialmente se houver sintomas radiculares ou dor neuropática associada.

BIBLIOGRAFIA

- Cecin HA, Ximenes AC, Samara AM, Brenol JCT, Santiago MB, Chahade WH. Tratado Brasileiro de Reumatologia. São Paulo: Atheneu, 2014. p. 715-41.
- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet*. 2018;391:2356-67.
- Martins MA, Morinaga CV, Oliveira JC de, Ivanovic LF, Jorge MCP, Favarato MHS et al. Manual do Residente de Clínica Médica. 2. ed. Barueri: Manole; 2017. p. 637-41.
- Vasconcelos JTS, Vasconcelos JTS, Shinjo SK, Radominski SC, editores. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Barueri: Manole; 2019.
- Wheeler SG, Wipf JE, Staiger TO, Deyo RA, Jarvik JG. Evaluation of low back pain in adults. UpToDate; 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-low-back-pain-in-adults?search=lombalgia&source=search_result&selectedTitle=1cerca150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 25 nov. 2018.

Pedro Matos • Rywka Tenenbaum Medeiros Golebiovski •
Alexandre Lima Matos

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença reumática autoimune de etiologia desconhecida caracterizada pela produção de autoanticorpos e manifestações sistêmicas. Os autoanticorpos são dirigidos contra alvos intracelulares e proteínas, e os anticorpos antinucleares constituem os mais característicos, estando presentes em cerca de 95% dos pacientes.

FISIOPATOGENIA E EPIDEMIOLOGIA

A etiologia, apesar de não completamente esclarecida, é multifatorial, envolvendo fatores ambientais, hormonais, genéticos e imunológicos. Luz ultravioleta, infecções (Epstein-Barr, citomegalovírus), alterações na microbiota, exposição a organoclorados, derivados do petróleo e tabagismo constituem fatores de risco.

O tabagismo, além de ser um fator de risco, tem papel importante em aumentar a morbidade e comprometer a eficiência terapêutica dos antimialáricos. A hereditariedade é reconhecida pelo alto índice de concordância entre gêmeos monozigóticos. A doença é mais prevalente em mulheres (10 mulheres:1 homem), negras e entre 15 e 45 anos.

QUADRO CLÍNICO

Os sintomas constitucionais como fadiga, anorexia, perda de peso e febre são frequentes (42% dos pacientes podem apresentar febre como sintoma de atividade de doença).

Manifestações cutâneas

São frequentes e podem ser divididas em dois subgrupos: lesões específicas (classificadas em agudas, subagudas e crônicas) e não específicas (púrpura, lesões urticiformes, úlceras digitais, nódulos subcutâneos, livedo reticular, fenômeno de Raynaud e vasculite digital).

Manifestações musculoesqueléticas

São frequentes, com a poliartrite simétrica, aditiva, não erosiva, representando o quadro mais característico. Outras manifestações envolvem artropatia de Jaccoud, dor e ou fraqueza muscular e osteonecrose.

Manifestações pulmonares

Pleurite e derrame pleural (manifestação pulmonar mais frequente), envolvimento vascular (hipertensão pulmonar e hemorragia alveolar difusa), parênquima pulmonar (pneumonite, pneumopatia intersticial, síndrome do pulmão encolhido), doença das vias respiratórias e risco aumentado de infecções e neoplasias.

Manifestações cardíacas

Pericardite e derrame pericárdico (manifestação mais frequente), miocardite, doença valvar (endocardite de Libman-Sacks), aumento do risco cardiovascular e bloqueio cardíaco congênito fetal. Em gestantes com anti-Ro positivo, 2% podem desenvolver bloqueio cardíaco congênito fetal.

Manifestações neurológicas

Podem ser divididas em manifestações do sistema nervoso central e periférico, incluindo 19 manifestações neuropsiquiátricas diferentes. As mais frequentes são cefaleia, distúrbios psiquiátricos e disfunção cognitiva (90% dos casos), enquanto outras manifestações, como convulsões, psicose e vasculite de sistema nervoso central, são mais raras.

Manifestações hematológicas e linfáticas

Linfonodomegalia é uma manifestação comum, porém não específica. Anemia, plaquetopenia, leucopenia e linfopenia são as citopenias mais frequentes. Aproximadamente, 50% dos pacientes desenvolvem anemia, sendo a mais frequente a anemia de doença crônica seguida das anemias ferropriva e hemolítica. A linfopenia grave é um importante fator de risco para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Manifestações mais raras compreendem mielofibrose e síndrome de ativação macrofágica.

Manifestações renais

Trata-se de uma das manifestações de maior morbidade e mortalidade, já que aproximadamente 74% dos pacientes apresentarão algum grau de acometimento renal ao longo do curso da doença. Os pacientes apresentam graus variados de proteinúria, hematúria, espumúria, cilindros celulares, hipoalbuminemia, alteração de creatinina e da função renal e hipertensão.

CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS

Os critérios classificatórios do Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 (Tabela 95.1) são utilizados com boa sensibilidade (94%) e especificidade (92%). O paciente deve preencher pelo menos quatro critérios (incluindo um clínico e um imunológico) ou ter nefrite lúpica comprovada por biopsia renal com presença de fator antinuclear (FAN) ou anti-DNA nativo positivo.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames imunológicos apresentam papel importante no auxílio do diagnóstico, sendo as alterações mais características a presença de autoanticorpos e o consumo de complemento. O FAN positivo está presente em mais de 95% dos pacientes, mas não é específico (pode se dar em outras doenças autoimunes, infecciosas e neoplásicas e em indivíduos saudáveis). Entre os anticorpos com papel auxiliar no diagnóstico, é possível citar anti-dsDNA, anti-Sm e anti-P. A dosagem de anti-histona é interessante na suspeita de LES induzido por medicamentos.

O LES é uma doença com espectro clínico de manifestações muito variáveis; assim, os exames devem se basear de acordo com as manifestações clínicas [hemograma, sedimento urinário, proteinúria, enzimas musculares e hepáticas, proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) etc.]. Quadros frequentes, como o hematológico, e mais graves, como o acometimento renal, devem sempre ser avaliados, mesmo quando os pacientes não apresentarem sintomas. Durante o seguimento e o tratamento, é importante sempre valorizar e investigar queixas capazes de sugerir quadro infeccioso pelo potencial risco de complicações e mortalidade principalmente no contexto de imunossupressão.

Tabela 95.1 Critérios classificatórios do SLICC 2012.

Critérios	Características
Lupus cutâneo agudo	Eritema malar (não discoide), lúpus bolhoso, variante lúpus-necrólise epidérmica tóxica, eritema maculopapular, eritema fotossensível ou lúpus cutâneo subagudo (lesão psoriasiforme não endurada ou lesões anulares cíclicas)
Lupus cutâneo crônico	Lúpus discoide (localizado ou generalizado), lúpus hipertrófico/verrucoso, paniculite lúpica (ou lúpus profundo), lúpus tumido, lúpus mucoso, sobreposição líquen plano/lúpus discoide
Úlceras mucosas	Palato, cavidade oral, língua ou úlcera nasal
Alopecia não cicatricial	–
Artrite/artralgia	Caracterizadas por sinovite em duas ou mais articulações (edema ou derrame articular) ou dor em duas ou mais articulações com rigidez de 30 min ou mais
Serosite	Pleurite (dor pleurítica por mais de 1 dia, derrame ou atrito pleural); pericardite (dor por mais de 1 dia, derrame ou atrito pericárdico ou alteração eletrocardiográfica)

Nefrite	Proteinúria de 24 h acima 500 mg; ou relação P/C acima de 0,5; cilindros hemáticos
Critérios neurológicos	Convulsão, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica ou craniana, estado confusional agudo (na ausência de outras causas)
Anemia hemolítica	-
Leucopenia	< 4.000/mm ³ , pelo menos uma ocasião, ou linfopenia (< 1.200/mm ³ , pelo menos uma ocasião)
Plaquetopenia	< 100.000/mm ³ , pelo menos uma ocasião
Critérios imunológicos	FAN Hep2 positivo Anti-dsDNA positivo Anti-Sm positivo Anticorpo antifosfolipídio positivo: anticoagulante lúpico positivo, anticardiolipina positivo (IgM, IgG, IgA), antibeta2-glicoproteína-1 positivo; VDRL falso-positivo Complemento reduzido: C3, C4 ou CH50 baixos Coombs direto positivo na ausência de anemia hemolítica

Adaptada de Petri et al., 2012.¹

A biopsia renal é importante na determinação do grau de acometimento e influenciará diretamente o manejo clínico, embora a classe histológica possa ser inferida considerando os achados clínicos e laboratoriais, não sendo necessário postergar o início do tratamento até o resultado do exame histopatológico. As indicações de biopsia renal são piora ou nova proteinúria, insuficiência renal aguda, falha na resposta ao tratamento e recaídas pós-tratamento.

A classificação mais utilizada da biopsia renal é a de glomerulonefrite do LES da International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 (Tabela 95.2).

Tabela 95.2 Classificação de nefrite lúpica da International Society of Nephrology/Renal Pathology Society de 2003.

Classe	Características
1 NL mesangial mínima	Glomérulo normal à MO, porém depósitos mesangiais na IF
2 NL mesangial proliferativa	Hipercelularidade mesangial pura em qualquer grau ou expansão da matriz mesangial pela MO com depósitos imunes no mesângio
3 NL focal	GN focal ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extracapilar envolvendo < 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais com ou sem alterações mesangiais
4	GN difusa ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extracapilar envolvendo ≥ 50% de todos os glomérulos,

NL difusa	tipicamente com depósitos imunes subendoteliais com ou sem alterações mesangiais
5 NL membranosa	Depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares ou suas sequelas morfológicas à MO e IF ou ME, com ou sem alterações mesangiais. Pode ocorrer em combinação com as classes III ou IV
6 Esclerose avançada	Esclerose glomerular global em $\geq 90\%$ sem atividade residual

IF: imunofluorescência; GN: glomerulonefrite; ME: microscopia eletrônica; MO: microscopia óptica; NL: nefrite lúpica.

Adaptada de Weening et al., 2004.²

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

São amplos e incluem infecções virais (citomegalovírus, Epstein-Barr, parvovírus B₁₉, HIV e hepatites B e C), infecções bacterianas (tuberculose, sífilis e hanseníase), outras doenças reumáticas autoimunes (artrite reumatoide, miopatias inflamatórias, síndrome de Sjögren, vasculites), doenças linfoproliferativas, púrpura trombocitopênica idiopática e púrpura trombocitopênica trombótica.

Determinados fármacos podem desencadear resposta autoimune causando o lúpus induzido por medicamentos, caracterizado por um quadro mais brando, com artralgia, mialgia, artrite, serosite e febre. Hidralazina, procainamida e penicilamina são as mais comumente associadas.

TRATAMENTO

A principal medicação utilizada no tratamento é a hidroxicloroquina, que melhora a atividade da doença, diminui a chance de reativação, diminuir a dose de glicocorticoides, melhora a resposta terapêutica na nefrite e reduz a mortalidade.

Além do tratamento da doença de base, tornam-se necessários a prevenção e o rastreamento de comorbidades (osteoporose, morbidades cardiovasculares, maculopatia por hidroxicloroquina, catarata e osteonecrose).

O tratamento específico guiado depende do órgão acometido e da gravidade (Tabela 95.3). As evidências para tratamento de alguns sistemas são fracas, baseadas apenas em séries de casos, com exceção de algumas terapias, como é o caso da nefrite lúpica, que dispõe de ensaios randomizados.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDIO

A síndrome antifosfolipídio (SAF) é um distúrbio autoimune multissistêmico caracterizado por trombose venosa e arterial recorrente, morbidade gestacional ou ambos, associados à presença de anticorpos antifosfolipídios, pode ser classificada em primária – quando da ausência de outras doenças autoimunes associadas – e secundária – quando associada a outra doença autoimune, sendo o LES mais frequente. A SAF primária é a causa mais comum de trombofilia adquirida, correspondendo a cerca de 15 a 20% trombose venosa profunda (TVP) com ou sem tromboembolismo pulmonar (TEP) associado. Os anticorpos antifosfolipídios estão presentes em aproximadamente 30 a 40% dos pacientes com LES, dos quais apenas 10 a 15% apresentam alguma manifestação clínica de trombose.

Tabela 95.3 Recomendações de tratamento de acordo com o sistema envolvido. O tratamento deve ser considerado com base na manifestação de maior gravidade.

Quadro	Recomendações
Cutâneo	CE tópico na forma cutânea isolada. Tratamento sistêmico é usado nos pacientes com diagnóstico de LES, lúpus subagudo, paniculite lúpica e lesões discoïdes disseminadas Terapia sistêmica inclui inicialmente apenas HCQ; se necessário, CE oral; MTX, dapsona (LES bolhoso), MMF, AZA, talidomida, CSA. Casos refratários: IGIV, RTX e belimumabe

Articular	Quadro articulares leves podem ser tratados com HCQ e baixas dose de prednisona (0,125 a 0,5 mg/kg/dia com desmame progressivo). Pacientes com quadros persistentes podem usar MTX ou LFN. Geralmente, os pacientes apresentam boa resposta à terapia inicial. Nos casos refratários, podem ser usados RTX ou belimumabe
Muscular	Inicialmente, pode ser usado prednisona em altas doses (0,5 a 1 mg/kg/dia) associado a MTX ou AZA. Em casos refratários, pode-se empregar RTX ou IGIV
Hematológico	No geral plaquetopenias até 50.000/mm ³ ou linfopenias ou neutropenias não necessitam de tratamento, mas de apenas acompanhamento clínico 1. Glicocorticoide é a terapia inicial de escolha para anemia hemolítica ou plaquetopenia 2. Se falha ou dependência de CE → IGIV, CFM, AZA, RTX, danazol (apenas para plaquetopenia) 3. Esplenectomia é indicada apenas em pacientes refratários
Renal	Classe 1 e 2: CE + HCQ. Se proteinúria > 1 g, considerar AZA ou MMF Classe 3 e 4: HCQ + antiproteinúrico (IECA/BRA) Indução: pulsoterapia com MTP* seguido por prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia associado a CFM (0,5 a 1 g/m ² /mês IV por 6 meses ou 500 mg IV a cada 15 dias por 3 meses) ou MMF 3 g/dia durante 6 meses Realizar desmame de prednisona ao longo de 6 meses <ul style="list-style-type: none">■ Se falhar a indução com CFM → MMF■ Se falhar a indução com MMF → CFM■ Manutenção: AZA 2 a 3 mg/kg/dia ou MMF 2 g/dia Classe 5: indução e manutenção semelhante às classes 3 e 4, com a opção de indução com AZA 2 a 3 mg/kg/dia A terapia deve ser guiada com base na proteinúria, na urina 1 e na função renal
Neurológico	Manifestações que requerem imunossupressão: vasculite de SNC, psicose, meningite asséptica, mielites e neuropatias motoras
Serosites	Utilizar AINE, CE, colchicina e raramente imunossupressores
Ameaçadores à vida	No geral, é necessária pulsoterapia com MTP* associada a CFM. Em pacientes com sinais de infecção, pode-se optar por IGIV. RTX pode ser uma opção nos pacientes refratários

Plasmaférese deve ser reservada para situações como hemorragia alveolar ou MAT

AINE: anti-inflamatórios não esteroides; AZA: azatioprina; BRA: bloqueadores do receptor da aldosterona; CE: corticosteroide; CFM: ciclofosfamida; CSA: ciclosporina; HCQ: hidroxicloroquina; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; IGIV: imunoglobulina; LFN: lefunomida; MAT: microangiopatia trombótica; MMF: micofenolato de mofetila; MTP: metilprednisolona; MTX: metotrexato; RTX: rituximabe.

*Pulsoterapia com MTP: metilprednisolona 0,5 a 1 g IV 1 vez/dia durante 3 dias.

Manifestações clínicas

O quadro trombótico na SAF pode acometer qualquer território vascular: venoso, arterial ou de pequenos vasos. A morbidade gestacional é frequente e pode causar perda fetal, restrição de crescimento e parto prematuro. A perda fetal pode ocorrer em qualquer fase da gestação, mas principalmente no 2º ou no 3º trimestre (cerca de 50% casos). Outras manifestações obstétricas compreendem a trombose com oclusão dos vasos placentários ou o infarto placentário e complicações como pré-eclâmpsia, síndrome HELLP e insuficiência placentária.

Outras manifestações clínicas frequentes e que não fazem parte dos critérios classificatórios são plaquetopenia (16 a 46%), nefropatia SAF, neurológicas (acidente vascular cerebral, oclusão de veia central retina e comprometimento cognitivo), doença valvar (mais frequente a mitral), cutânea (livedo reticular, úlceras e gangrenas; sendo o livedo marcador de eventos arteriais).

Critérios classificatórios

Os critérios classificatórios consistem em critérios clínicos e laboratoriais, conforme apresentado na Tabela 95.4.

TRATAMENTO

O tratamento e os alvos terapêuticos dependem das manifestações clínicas, da positividade de anticorpos e da gestação, com base na profilaxia primária ou secundária.

É feito com anticoagulação com antagonistas da vitamina K, uso de hidroxicloroquina e estatinas. Existem *trials* em andamento para avaliar o uso dos novos anticoagulantes na SAF, mas, no momento, não existem muitas evidências para seu emprego na prática clínica.

Tabela 95.4 Critérios de classificação de Sapporo revisados em Sydney.

Critérios clínicos

1. Eventos trombóticos: trombose arterial, venosa ou em pequenos vasos, em qualquer sítio, confirmada por imagem ou histopatológico (trombose sem inflamação significativa)
2. Eventos gestacionais:
 - 1. ≥ 3 perdas < 10 semanas de gestação, excluídas causas cromossômicas, anatômicas ou hormonais
 - 2. ≥ 1 perda ≥ 10 semanas de gestação com feto morfológicamente normal
3. Prematuridade < 34 semanas por eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária

Critérios laboratoriais

1. Anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM (ELISA > 40 GLP ou $>$ percentil 99)
2. Anticorpo anti-B2 G1 IgG ou IgM em altos títulos ($>$ percentil 99)
3. Anticoagulante lúpico (métodos: TTPA, TVVR, Caolin ou teste de inibição da tromboplastina tecidual) de acordo com as recomendações da ISTH

São necessários dois critérios, sendo um clínico e um laboratorial dentro do intervalo de até 5 anos. Os aPL devem estar presentes em pelo menos duas ocasiões com intervalo \geq 12 semanas. Adaptada de Miyakis et al., 2006.³

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatology*. 2012; 64(8):2677-86.
2. Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International*. 2004;65(2):521-30.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.

BIBLIOGRAFIA

- Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Science & Medicine*. 2015;2:e000078.
- Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *Journal of Autoimmunity*. 2017;82:1-12.
- Gracia-Tello B, Isenberg D. Kidney disease in primary anti-phospholipid antibody syndrome. *Rheumatology*. 2017;56:1069-80.
- Hochberg M. *Rheumatology*, 2-Volume Set. 7. ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
- Mahmoud K. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):486-92.
- Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2014;40:51-60.
- Mitto OS, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35:249-54.
- Montes RA, Mocarzel LO, Lanzieri PG, Lopes LM, Carvalho A, Almeida JR. Smoking and its association with morbidity in systemic lupus erythematosus evaluated by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index. *Arthritis Rheumatology*. 2016;68(2):441-8.
- Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017;56(11):1945-61.
- Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Review Rheumatology*. 2016;12(12):716-30.
- Vasconcelos JTS, Shinjo SK, Radominski SC, editores. *Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia*. Barueri: Manole; 2019.
- Wallingc HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus issues in diagnosis and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2009;10(6): 365-81.

Rywka Tenenbaum Medeiros Golebiovski •
Pedro Matos • Alexandre Lima Matos

INTRODUÇÃO

As miopatias inflamatórias (MI) compreendem um grupo heterogêneo de condições raras e associadas à alta morbimortalidade, caracterizadas por fraqueza muscular proximal e inflamação muscular. As mais frequentes são dermatomiosite (DM), polimiosite (PM), miosite por corpúsculos de inclusão (MCI), miopatia necrosante imunomediada (MNIM), síndrome antissintetase (SAS), miopatias associadas a outras doenças autoimunes sistêmicas e associadas a neoplasias. E sua incidência anual varia de 1,2 a 19 casos/milhão de habitantes.

ETIOLOGIA

As MI associam-se a fatores genéticos e ambientais. São relatadas alterações no complexo de histocompatibilidade (MHC) de classe 2: HLA DRB1*0301 e DQA1* 0501 (relacionado com o anti-Jo1 – anticorpo antissintetase), HLA DRB1*11:01 (relacionado com o anti-HMGCR presente na MNIM), HLA DRB1*03:01 e HLADRB1*01:01 (relacionado com a MCI). Em relação aos fatores ambientais, estudos mostram que infecções respiratórias ou gastrintestinais poderiam funcionar como gatilhos em indivíduos predispostos, como nos casos de infecção por coxsackie, influenza, paramixovírus, citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr, HIV e HTLV1.

QUADRO CLÍNICO

Pacientes apresentam fraqueza muscular proximal e simétrica em membros inferiores e superiores, referindo dificuldade para levantar-se da cadeira, subir degraus ou levantar objetos. A musculatura ocular é poupança em todos os subtipos. Na MCI, a musculatura distal é acometida de maneira precoce, a musculatura facial é comumente afetada e há atrofia muscular, principalmente no quadríceps e no antebraço. A mialgia pode surgir nos pacientes com SAS, mas, se for intensa, torna-se importante excluir fascite.

Manifestações extramusculares também podem ocorrer, como febre, fenômeno de Raynaud e artralgia (frequentes na SAS), arritmias e complicações pulmonares [doença pulmonar intersticial (DPI)]. Entre as MI, a miopatia necrosante tem evolução mais rápida e grave com altos níveis de creatinofosfoquinase (CPK) e pode ser induzida pelo uso de estatinas em indivíduos predispostos. As manifestações clínicas das MI são apresentadas na Tabela 96.1.

Existe risco aumentado de neoplasia (ovário, pulmão, pâncreas, bexiga, estômago, colorretal e linfoma), particularmente nos pacientes com DM, sendo indicado rastreio anual nos primeiros 5 anos de doença, de acordo com os sinais e sintomas de neoplasia ou segundo a idade nos pacientes assintomáticos. São fatores de risco para neoplasias: velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, necrose epidérmica, vasculite cutânea, DM amiopática, disfagia, idade avançada e autoanticorpos.

Tabela 96.1 Comparação entre as principais miopatias inflamatórias quanto à epidemiologia e às manifestações clínicas.

Doença	Epidemiologia	Fraqueza muscular	Características extramusculares
DM	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pico bimodal: 5 a 15 e 40 a 55 anos ■ Mulheres > homens (2:1) ■ Incidência anual: 0,5 a 8,4 casos/milhão de habitantes 	<p>Fraqueza proximal simétrica, progressiva e subaguda (2 a 6 meses)</p> <p>* Em 20% dos casos, não há comprometimento muscular (amiopática)</p>	<p>Cutâneas:</p> <p>heliotropo, sinal de Gottron, mãos de mecânico, rash em face, pescoço e tórax anterior (“sinal do v do decote”), ombros e dorso (“sinal do xale”), calcinose, fenômeno de</p>

			<p>Raynaud (15%), úlceras e vasculite cutânea</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Sintomas constitucionais (50%) ■ Artrite não erosiva e não deformante ■ Respiratório (50%): DPI, disfagia superior/disfonia (musculatura da faringe), pneumomediastino e hemorragia alveolar ■ Cardíaca (50%): maioria assintomática (distúrbio de condução no ECG-BAVT). Minoria com sintomas de IC
PM	<ul style="list-style-type: none"> ■ 40 a 50 anos ■ Mulheres > homens (2:1) ■ Incidência anual: 4,2 a 7,8 casos/100 mil habitantes 	<p>Fraqueza muscular proximal simétrica, progressiva e subaguda (3 a 6 meses)</p>	<p>Sintomas constitucionais: febre, fadiga e perda de peso; disfagia superior/disfonia (musculatura da faringe), regurgitação, broncoaspiração, fraqueza da musculatura diafragmática, DPI; poliartralgia</p>
MCI	<ul style="list-style-type: none"> ■ > 50 anos ■ Homens > mulheres (2:1) ■ Prevalência: 4 a 9/100.000 ■ Incidência: 0,8/100.000/ano 	<p>Fraqueza de evolução insidiosa em musculatura proximal e distal dos membros</p> <p>Hipo/atrofia dos quadríceps e déficit na flexão profunda dos dedos</p>	-
MNIM	<ul style="list-style-type: none"> ■ 40 a 50 anos ■ Mulheres > homens (2:1) 	<p>Fraqueza muscular proximal e simétrica grave, aguda/subaguda;</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ DPI ocorre em 10 a 20% dos pacientes com miopatia anti-SRP e < 5% dos

		<p>fraqueza de musculatura cervical e disfagia também podem ocorrer</p> <p>Mialgia pode ou não estar presente</p>	<p>pacientes com miopatia anti-HMGCR</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Acometimento cutâneo e outras manifestações extramusculares ocorrem em menos de 10% em ambos os grupos ■ Associação com neoplasia na miopatia “soronegativa”
SAS	-	<p>Proximal, simétrica, grave, aguda/subaguda</p>	<p>Mãos de mecânico, fenômeno de Raynaud, febre e DPI</p>

CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS

Para a classificação de DM e PM, são utilizados os critérios de Bohan e Peter¹ (Tabela 96.2), de 1975, embora tenham baixa especificidade. Em 2017, foram propostos os novos critérios ACR/EULAR² com o objetivo de classificar o paciente como portador de miopatia autoimune por meio de um sistema de pontuação. Posteriormente, os pacientes são subclassificados em subtipos de miopatias autoimunes.

EXAMES PARA DIAGNÓSTICO

Os exames laboratoriais mais comumente utilizados são:

- Hemograma: anemia de doença crônica ou neoplasia
- VHS/proteína C reativa (PCR): não são bons indicadores de atividade de doença
- CPK: enzima muscular de maior especificidade e sensibilidade. Útil no diagnóstico e no monitoramento da atividade da doença. Pode estar em baixos títulos em doença avançada com atrofia muscular significativa e na MCI
- Aldolase: menos específica (pode também estar elevada na doença hepática)
- TGO/TGP/desidrogenase lática (DHL): baixa especificidade
- Sorologia para toxoplasmose, HIV, HTLV1, vírus B e C para diagnóstico diferencial com miopatias infecciosas.

Além desses, na Tabela 96.3 estão listados os exames complementares.

Eletroneuromiografia

Alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de miopatia e para excluir outras causas de fraqueza muscular. O padrão miopático se caracteriza por potenciais de ação de curta duração e baixa amplitude, atividade espontânea com fibrilação, ondas positivas, complexos repetitivos e potenciais de ação com recrutamento precoce.

Tabela 96.2 Critérios diagnósticos das miopatias autoimunes sistêmicas.

Critérios	Definições
1. Alterações cutâneas	Heliótropo e/ou pápulas de Gottron
2. Força muscular	Fraqueza muscular proximal e simétrica dos membros superiores e inferiores
3. Enzimas musculares	Aumento do nível sérico das enzimas: CPK, aldolase, DHL, AST e ALT

4. Eletroneuromiografia	<p>Aumento da atividade insercional, fibrilações e ondas pontiagudas positivas</p> <p>Descargas espontâneas e bizarras de alta frequência</p> <p>Unidades motoras polifásicas de baixa amplitude e de curta duração</p>
5. Alterações histológicas	<p>Variação no tamanho das fibras musculares, necrose e/ou regeneração das fibras musculares, infiltrado inflamatório, além de atrofia das fibras musculares perifasciculares</p>

Sensibilidade: 98%; Especificidade: 55%.

Dermatomiosite: resultado definitivo (item 1 e, pelo menos, três dos itens 2 a 5); resultado provável (item 1 e dois dos itens 2 a 5); resultado possível (item 1 e um dos itens 2 a 5).

Polimiosite: resultado definitivo (quatro itens de 2 a 5); resultado provável (três itens de 2 a 5); resultado possível (dois itens de 2 a 5).

DHL: desidrogenase láctica; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

Ressonância magnética

Auxilia no diagnóstico da doença muscular, direciona o sítio anatômico mais adequado para a realização de biopsia muscular, monitora a atividade de doença (persistência de edema muscular × áreas de lipossubstituição) e avalia o prognóstico – edema subcutâneo e/ou fascial na DM está relacionado com o pior prognóstico de doença.

Biopsia muscular

Auxilia na interpretação dos dados clínicos. Nenhum achado histológico é patognomônico. Além disso, cerca de 10 a 20% das biopsias musculares podem vir com alterações inespecíficas ou até mesmo normais.

Tabela 96.3 Comparação entre as principais MI quanto aos exames complementares.

Enfermidade	CPK	RM	Biopsia muscular	Autoanticorpos
DM	Aumentado ou normal (amiopática)	Edema muscular, espessamento e edema das fáscias musculares, e edema do subcutâneo	Atrofia perifascicular (E > 90%). Infiltrado inflamatório perivascular e perimisial (TCD4+, linfócitos B). Fibras musculares necróticas em fagocitose ou em aspecto regenerativo	Mi-2, TIF1-γ MDA – 5, SAE e NXP2
PM	Aumentado	Aspecto inespecífico	Infiltrado inflamatório endomisial focal (TCD8+) Expressão de moléculas de MHC classe I	-

MCI	CPK geralmente < 10 × LSN	Edema, atrofia, substituição gordurosa do compartimento anterior	Invasão por células TCD8+ e macrófagos, fibras musculares não necróticas. Fibras musculares vacuolizadas. Depósitos amiloides nas fibras vacuolizadas	-
MNIM	CPK > 50 × LSN	Edema muscular generalizado, atrofia muscular, lipossubstituição com edema fascial mínimo	Fibras musculares necróticas com pouco ou nenhum infiltrado inflamatório	Anti-HMGCR e anti-SRP
SAS	Aumentado	-	Infiltrado inflamatório perimisial, necrose de fibras musculares perifasciculares, MHC1+	JO1, PL-7, PL12, OJ e EJ

E: especificidade; LSN: limite superior da normalidade.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É importante levar em consideração os seguintes diagnósticos diferenciais: tireoideopatias, toxicidade por drogas (álcool, estatinas, fibratos, glicocorticoides, cocaína, zidovudina e anticonvulsivantes), síndromes paraneoplásicas, infecções (*influenza*, HIV), miopatias metabólicas, miopatias mitocondriais, distrofias musculares ou até mesmo atividade física excessiva.

TRATAMENTO

Deve-se realizar vacinação, suplemento de cálcio e vitamina D (quando indicado) e atentar-se para miopatia induzida pelo corticosteroide. Além disso, a reabilitação deve ser iniciada de modo precoce, com os objetivos de preservar a função e evitar atrofia. A Tabela 96.4 apresenta as opções de tratamento farmacológico para as MI.

PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes evolui com exacerbações durante o curso da doença, mas alguns apresentam atividade de doença persistente. Na PM, há maior chance de recidivas em comparação à DM. Na MCI, a evolução é progressiva com pouca recuperação da força muscular e maior incapacidade em virtude da menor resposta à terapia imunossupressora.

Tabela 96.4 Tratamento farmacológico das miopatias inflamatórias.

Medicamentos	Recomendações
Corticosteroides	Principais agentes. Iniciar prednisona 1 mg/kg/dia. Com a melhora sintomática e queda de CPK (em 2 a 3 meses), iniciar redução gradativa (10 mg/mês). Se houver recidiva durante a

	redução, voltar para a dose anterior. Se comprometimento grave, como alveolite, disfagia grave ou envolvimento cardíaco, fazer pulso IV de metilprednisolona 1 g por 3 dias, seguido por dose oral de prednisona 1 mg/kg/dia. Se resposta parcial ou na tentativa de poupar corticosteroides, usar outros imunossupressores associados
Metotrexato	Iniciar com 10 a 15 mg/semana VO ou SC e aumentar de acordo com a tolerância e os sintomas até 25 mg/semana. Cuidado com enzimas hepáticas e hemograma
Azatioprina	2 a 3 mg/kg/dia. Cuidado com enzimas hepáticas e hemograma
Ciclofosfamida	Pacientes com falha ou doença pulmonar grave (pulsoterapia: 0,5 a 1 g/m ² /mensal por 6 meses). Observar hemograma
Ciclosporina	2 a 3,5 mg/kg/dia. Útil na falta de resposta a metotrexato ou azatioprina. Cuidado com a função renal e a pressão arterial
Leflunomida	20 mg/dia em quadro cutâneo e articular associado. Cuidado com enzimas hepáticas e hemograma
Micofenolato	2 a 3 g/dia podem ser tentados na falha de outros imunossupressores. Compreende alternativa nos casos de doença pulmonar intersticial. Cuidado com enzimas hepáticas e hemograma
Tacrolimo	0,075 mg/kg/dia em casos refratários ou terapia inicial
Antimaláricos	Úteis nas manifestações cutâneas
Imunoglobulina IV	400 mg/kg/dia durante 5 dias em casos refratários ou graves (disfagia e fraqueza da musculatura respiratória). Pode ser administrada mensalmente nos pacientes que persistem em atividade a despeito das demais terapias
Rituximabe	Pacientes refratários inclusive à imunoglobulina. Melhor resposta nos pacientes anti-Jo1 e anti-Mi2 positivos e em doença pulmonar intersticial

Os fatores associados a pior prognóstico consistem em idade avançada, atraso no início do tratamento, falta de resposta à terapia inicial, envolvimento cardíaco, pulmonar e/ou esofágico, miosite associada à malignidade e anti-SRP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med. 1975;292:344-7;403-7.
- Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, Alfredsson L. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. Arthritis Rheumatol. 2017 Dec;69(12):2271-2282.

BIBLIOGRAFIA

- Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. New Engl J Med. 2015;373(4):393-4.
Hochberg M. Rheumatology, 2-Volume Set. 7. ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 156.
Miossi R. Tratamento medicamentoso em miopatias autoimunes sistêmicas. Rev Paul Reumatol. 2017;16(4):17-20.
Oddis CV. Update on the pharmacological treatment of adult myositis. J Intern Med. 2016;280(1):63-7.
Shinjo SK. Miopatias autoimunes sistêmicas. Rev Paul Reumatol. 2017;16(4):6-11.

Vasconcelos JTS, Shinjo SK, Radominski SC, editores. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Barueri: Manole; 2018. p. 34-39; 229-251.

Miriam Fang Castro • Alexandre W. S. de Souza

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença inflamatória multissistêmica e crônica, caracterizada por infiltração linfoplasmocitária de glândulas salivares e lacrimais, entre outros tecidos não exócrinos. Apresenta a tríade ressecamento ocular e oral, fadiga e artralgia, que surgem em 80% dos portadores da doença. Predomina no sexo feminino (9:1), com pico de incidência na 6ª década de vida.

A SS pode ocorrer isoladamente, em sua forma primária, ou em associação a outras doenças autoimunes sistêmicas, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e esclerose sistêmica. A patogênese da SS envolve a ativação anormal do sistema imune por fatores genético-ambientais, resultando na secreção de autoanticorpos, na deposição de imunocomplexos e, consequentemente, na perpetuação do processo inflamatório em órgãos acometidos.

QUADRO CLÍNICO

Manifestações epiteliais

O envolvimento glandular compreende a manifestação mais precoce e prevalente da SS, levando à síndrome sicca. A denominação refere-se ao quadro de xeroftalmia e xerostomia, resultante final da disfunção acinar e da denervação crônica. O paciente relata sensação de areia nos olhos, irritação ocular e fotofobia, que podem evoluir até ceratoconjuntivite seca, blefarite infecciosa e úlcera de córnea; já o sintoma de boca seca reflete-se desde a dificuldade em deglutição de alimentos, alteração de paladar, halitose até maior incidência de cáries, complicações periodontais e candidíase oral.

Aumento de volume crônico ou recorrente de glândulas salivares, em especial de parótidas, também pode ser observado. Ao exame físico, encontra-se edema difuso, bilateral (simétrico ou assimétrico), de consistência firme e não doloroso à palpação. Em contrapartida, consistência endurecida e ocorrência de lobulações representam suspeição para malignidade.

Manifestações sistêmicas

Sintomas constitucionais são frequentes e incluem fadiga, mialgia e febre baixa, que podem estar correlacionados com a atividade da doença. As manifestações extraglandulares são expressas em até 50% dos casos de SS primária, eventualmente como resultado de infiltração linfocítica em órgãos acometidos, citotoxicidade por autoanticorpos ou vasculite.

Acometimento articular e cutâneo são os mais prevalentes, caracterizados, respectivamente, por poliartrite simétrica, aditiva e não erosiva de pequenas articulações, e por xerose, fenômeno de Raynaud, eritema anular e púrpura palpável. Tosse e rouquidão resultam diretamente da hipossíntese glandular, mas outros sintomas respiratórios podem surgir por bronquilitis folicular ou pelo envolvimento intersticial pulmonar da doença.

O envolvimento renal é variável na SS em diferentes estudos e se manifesta tipicamente como nefrite tubulointersticial. Elevação discreta a moderada dos níveis de creatinina, hipostenúria, sedimentoscopia benigna e pH urinário ≥ 7 a despeito de acidose metabólica são sinais que sugerem envolvimento renal na SS. A acidose tubular renal (ATR) tipo 1 ocorre em até 25% dos pacientes, podendo ser assintomática ou até mesmo se apresentar por paralisia hipopotassêmica, enquanto sintomas de poliúria e polidipsia são encontrados nos casos de diabetes insípido nefrogênico. Glomerulopatia membranosa e glomerulonefrite membranoproliferativa são formas de envolvimento renal mais raras da SS, estando associadas a pior prognóstico e maior incidência de linfoma.

O comprometimento neurológico da SS se manifesta por polineuropatia sensitiva e ganglionopatia sensitiva. Mononeurite múltipla, neurite óptica e mielite transversa são menos frequentes.

A incidência de linfoma na SS é 44 vezes maior do que na população geral, em sua maioria de células B, como o linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT, do inglês *primarily mucosa-associated lymphoid tissue*). Algumas características associadas a maior risco para o desenvolvimento de linfoma em pacientes com SS primária são:

- Edema recorrente de parótidas

- Esplenomegalia, linfadenopatia ou ambas
- Púrpura
- Fator reumatoide
- Crioglobulinemia
- Baixos níveis de C4
- Presença de centros germinativos ectópicos
- Acima de três focos à biopsia de glândula salivar menor.

EXAMES COMPLEMENTARES

Avaliação da hipofunção glandular

Todos os pacientes com suspeita de SS devem passar por uma avaliação oftalmológica objetiva. A avaliação quantitativa da secreção lacrimal é feita pelo teste de Schimmer, cuja execução consiste em pôr um filtro de papel na pálpebra inferior de cada olho durante 5 min – se a área umedecida for inferior a 5 mm, o teste é considerado positivo.

A integridade corneana é analisada por meio do uso de colírios que coram áreas de epitélio lesado, decorrentes de menor produção lacrimal. O grau de coloração é usado como critério diagnóstico, sendo o escore de van Bijsterveld para rosa-bengala e o escore Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) para fluoresceína ou verde de lissamina.

A função salivar é pesquisada, em especial, apenas quando a secreção lacrimal está normal. Os testes de mensuração da produção de saliva são a cintilografia de glândula salivar e a sialometria, método mais simples e disponível.

Exames de imagem

A complementação da investigação com exames de imagem aumenta a capacidade diagnóstica. Os exames de ressonância magnética (RM) e ultrassonografia (US) de glândulas salivares possibilitam a detecção de anormalidades parenquimatosas típicas e têm boa correlação com a biopsia.

Na RM, é visualizado padrão nodular com áreas hipointensas e hiperintensas de diferentes tamanhos, denominado também “favo de mel”. A US identifica múltiplas áreas hipoeucogênicas de bordas convexas, bandas lineares hipereucogênicas e calcificações, que podem corresponder aos achados de infiltração gordurosa, dilatação ductal e fibrose à microscopia. A US tem sensibilidade de 66% e especificidade de 98%, porém depende de um profissional especializado para ser executada.

Biopsia

O estudo histológico da glândula salivar menor é necessário quando houver dúvida diagnóstica ou para confirmação da SS, caso o quadro clínico, apesar de sugestivo, não seja suficiente. A biopsia revela agregados de linfócitos periductal, achado conhecido como sialoadenite linfocítica focal. É graduado pelo número de focos de 50 células linfoides presentes em uma área de 4 mm². A presença de mais de três focos e de imagem que lembra centro germinativo é preditora para malignização.

Exames laboratoriais

Entre 60 e 80% dos pacientes com SS apresentam anticorpos anti-SS-A/Ro e/ou anti-SS-B/La, mas tais autoanticorpos não são específicos para a SS e também podem ser encontrados em pacientes com LES, miopatias inflamatórias e na esclerose sistêmica.

Fator reumatoide também pode ser positivo em pacientes com SS. Anemia de doença crônica, linfopenia, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e hipergamaglobulinemia também constituem alterações laboratoriais inespecíficas eventualmente observadas.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SS deve ser considerado quando houver sintomas de xeroftalmia ou xerostomia, da confirmação desses sintomas de forma objetiva e da detecção de infiltrado inflamatório linfocítico em glândulas salivares ou de antianticorpos anti-SS-A/Ro.

O American College of Rheumatology (ACR) e a European League Against Rheumatism (EULAR) propõem como critérios de classificação pelo menos um achado de hiposecreção glandular associado à positividade da biopsia ou do autoanticorpo anti-SS-A/Ro, somando pelo menos 4 pontos (Tabela 97.1).

Os principais diagnósticos diferenciais da SS consiste em: uso de anticolinérgicos, radioterapia de cabeça ou pescoço, infecções por vírus da hepatite C e da imunodeficiência adquirida, sarcoidose, amiloidose e doença relacionada com IgG4.

TRATAMENTO

A SS é uma doença de amplo espectro, cujo esquema de tratamento depende de sua gravidade e extensão. A conduta inicial para os sintomas de boca e olhos secos refere-se ao uso de lágrima e saliva artificiais, adicionado ou não a agonista muscarínico (pilocarpina e cevimeline). A hipertrofia recorrente de glândulas salivares tem boa resposta a doses moderadas de corticosteroide (prednisona 20 mg/dia).

Exercício aeróbico de baixa carga é a primeira linha de tratamento para queixa de fadiga. Envolvimento articular pode ser inicialmente conduzido com anti-inflamatório não esteroide. Nos casos de cronicidade ou persistência, o uso de hidroxicloroquina 5 mg/kg/dia ou metotrexato 15 a 25 mg por semana tem bons resultados.

Tabela 97.1 Critérios de classificação da ACR/EULAR 2016 para síndrome de Sjögren primária.

Itens	Pontos
Sialadenite linfocítica focal ≥ 1 foco linfocítico/ 4 mm^2	3
Anti-SS-A/Ro positivo	3
Escore de SICCA ≥ 5 ou escore de van Bijsterveld ≥ 4	1
Teste de Schimmer positivo	1
Fluxo salivar não induzido $\leq 0,1 \text{ mL/min}$	1

Para o acometimento dos demais sistemas, a terapêutica tem como base a imunossupressão, associando corticosteroide a medicações poupadoras, como azatioprina. Nos casos de refratariedade, pulsoterapia com metilprednisolona e/ou ciclofosfamida são alternativas. Entre os imunobiológicos, o rituximabe, anticorpo monoclonal anti-CD20, é o agente com maior evidência de eficácia no tratamento da doença.

BIBLIOGRAFIA

- Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M et al. Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1):146-53.
- Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(10):931-9.
- Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, Fervenza FC, Matteson EL, Donadio JV et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(9):1423-31.
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(1):9-16.
- Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2007;21(6):989-1010.
- Venables PJ. Management of patients presenting with Sjögren's syndrome. *Best Pract Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2006;20(4):791-807.

*Renan Rodrigues Neves Ribeiro do Nascimento •
Alexandre W. S. de Souza*

INTRODUÇÃO

As vasculites são um conjunto de doenças caracterizadas por inflamação e necrose da parede dos vasos sanguíneos. Artérias de grande calibre, arteríolas, capilares, vênulas e veias podem ser acometidas. O dano vascular compromete a perfusão de sangue para os tecidos, ocasionando isquemia e infarto de acordo com o órgão envolvido. O processo inflamatório pode promover ruptura vascular ocasionando hemorragias, formações aneurismáticas por enfraquecimento da matriz extracelular, além de trombose.¹⁻³ Vasculites compreendem doenças complexas, com ampla diversidade de apresentações clínicas, sendo frequentes manifestações graves e potencialmente fatais.²

Vasculites são doenças infreqüentes na população e têm mecanismo imunopatogênico e etiológico ainda não totalmente elucidado. O reconhecimento precoce de vasculites sistêmicas representa um desafio diagnóstico na prática médica.^{1,2,4}

Em 2012, uma nova Conferência Chapel Hill teve o objetivo de uniformizar a nomenclatura e a definição das vasculites, categorizando-as de acordo com o tamanho do vaso predominantemente envolvido (Tabela 98.1).

Tabela 98.1 Classificação das vasculites.

Vasculites de grandes vasos
■ Arterite de Takayasu
■ Arterite de células gigantes
Vasculites de médios vasos
■ Doença de Kawasaki
■ Poliarterite nodosa
Vasculites de pequenos vasos
■ Mediadas por imunocomplexos
■ Doença do anticorpo antimembrana basal glomerular (previamente doença de Goodpasture)
■ Vasculite por IgA (previamente púrpura de Henoch-Schönlein)
■ Vasculite anti-C1q (urticária vasculite hipocomplementêmica)
■ Vasculites associadas ao ANCA
■ Granulomatose com poliangiite (previamente granulomatose de Wegener)
■ Poliangiite microscópica

- Granulomatose eosinofílica com poliangiite (previamente síndrome de Churg-Strauss)

Vasculites de vasos variáveis

- Doença de Behçet
- Síndrome de Cogan

Vasculites de órgão único

- Angiite leucocitoclástica cutânea
- Arterite cutânea
- Vasculite primária do sistema nervoso central
- Aortite isolada
- Outras

Vasculites associadas a doenças sistêmicas

- Vasculite do lúpus
- Vasculite reumatoide
- Vasculite da sarcoidose
- Outras

Vasculites associadas a provável etiologia

- Vasculite crioglobulinêmica associada à infecção pelo vírus da hepatite C
- Vasculite associada ao vírus da hepatite B
- Aortite associada à sífilis
- Vasculite por imunocomplexos associada a medicamentos
- Vasculite associada ao ANCA induzida por medicamentos
- Vasculite associada à neoplasia
- Outras

A aorta e seus ramos primários foram definidos como grandes vasos, representados pela arterite de Takayasu (AT) e pela arterite de células gigantes (ACG). Doença de Kawasaki (DK) e poliarterite nodosa (PAN) são vasculites de médios vasos, que representam as artérias viscerais e seus ramos, sendo menores que os ramos da aorta, mas ainda apresentando íntima, lâmina elástica interna, muscular e adventícia. Pequenos vasos incluem as artérias intraparenquimatosas, as arteríolas, os capilares e as vênulas, subdivididos de acordo com o mecanismo imunogênico: vasculites associadas a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) [granulomatose com poliangiite, poliangiite microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA)] e vasculites associadas a imunocomplexo [vasculite por IgA (VIgA), doença do anticorpo antimembrana basal glomerular e vasculite anti-C1q].^{4,5}

EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia pode influenciar a investigação de vasculites, já que há diferenças no predomínio de determinadas vasculites por áreas geograficamente determinadas. A doença de Behçet (DB) é mais comum na Turquia e em toda a Rota da Seda, ou seja, no Mediterrâneo ou no Oriente. A DK tem alta prevalência em países asiáticos, assim como a AT é muito comum em países do Mediterrâneo e na Ásia, principalmente na

Índia, na China e no Japão, enquanto a ACG e as vasculites associadas ao ANCA surgem com mais frequência em países do norte da Europa. A idade de início de manifestações também influencia a suspeita clínica de vasculites.⁴

A VlgA e a DK são as principais vasculites da infância, sendo a última mais comum entre 6 meses e 5 anos. A PAN e as vasculites associadas ao ANCA acometem frequentemente indivíduos de meia-idade, enquanto na ACG as manifestações iniciam após os 50 anos.^{4,6} A distribuição por sexo, idade e etnia também varia conforme as vasculites. Mulheres apresentam amplamente uma maior tendência a apresentar AT em relação aos homens (9:1). Existem diversos fatores ambientais já bem associados ao desenvolvimento de vasculites, como o hábito de fumar na tromboangiite obliterante, hepatite C na crioglobulinemia, hepatite B na PAN e diversos medicamentos na vasculite leucocitoclástica cutânea e drogas ilícitas, como *cannabis* na arterite por maconha, além do anti-helmíntico levamisol, contaminante da cocaína e que leva à púrpura retiforme.⁴

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Frequentemente, o início das manifestações inclui sintomas constitucionais, como inapetência, fadiga, febre, perda ponderal, artralgia, artrite e mialgia. Dependendo do acometimento visceral e do calibre de vaso sanguíneo acometido, sintomas específicos ajudam a conduzir a investigação. A Tabela 98.2 resume sinais e sintomas que podem surgir em pacientes com suspeita de vasculite sistêmica.^{1,2}

Tabela 98.2 Manifestações clínicas de acordo com os órgãos e os sistemas acometidos.

Órgãos/sistemas	Manifestações
Oculares	Esclerite necrosante Proptose Uveíte Neurite óptica anterior isquêmica Ceratite intersticial Hipópio Vasculite retiniana Conjuntivite
Otorrinolaringológicas	Epistaxe/crostas nasais Sinusite de repetição Surdez de condução Surdez neurosensorial Vertigem Estenose subglótica Pólipos nasais Otite média/mastoidite
Mucosas	Úlcera orais Úlcera genitais Gengivas em morango Língua em framboesa
Cutâneas	Púrpura palpável

	Úlcera Livedo reticular ou racemoso Lesões urticariformes Nódulos subcutâneos Exantema pleomórfico descamativo
Torácicas	Dispneia e tosse Hemoptise Sibilos Dor precordial
Renais	Hipertensão renovascular Síndrome nefrítica Síndrome nefrótica
Neurológicas	Polineuropatia periférica Mononeurite múltipla Paquimeningite hipertrófica Neuropatia craniana Acidente vascular cerebral
Abdominais	Dor abdominal
Outras	Claudicação mandibular Síndrome de Budd-Chiari Dor testicular Sopro vascular Assimetria de pulso e pressão arterial Trombose venosa

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para o diagnóstico de vasculite sistêmica, é fundamental reconhecer e afastar os simuladores ou as pseudovasculites, condições que se apresentam de maneira semelhante.² O tratamento de doenças infecciosas que se manifestam como pseudovasculites, com imunossupressão, poderá trazer consequências devastadoras. A Tabela 98.3 exemplifica alguns dos principais simuladores a serem lembrados em uma investigação de vasculite sistêmica.^{3,7}

INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

A abordagem inicial de um paciente com suspeita de vasculite sistêmica inclui exames laboratoriais gerais, sorologias, anticorpos, exames de imagem e avaliação histopatológica (padrão-ouro para vasculites de pequenos e médios vasos).

Exames laboratoriais

Hemograma completo, provas inflamatórias [p. ex., proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS)], ureia e creatinina, urina 1, proteinúria e creatinúria de 24 h, avaliação hepática,

eletroforese de proteínas, sorologias para hepatite B, hepatite C, HIV, VDRL, hemoculturas em caso de suspeita infecciosa e dosagem de imunoglobulinas.

Avaliação sorológica

A dosagem do complemento sérico que inclui CH50, C3 e C4 ajuda na avaliação de atividade de doença no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e na investigação da urticária vasculite hipocomplementêmica (vasculite antiC1q) e na diferenciação em relação a deficiências congênitas. Ainda, realizar pesquisa de fator reumatoide e de anticorpos anti-CCP na investigação de vasculite reumatoide, e de anticorpos antinucleares (FAN) e anticorpos anti-ENA para doenças reumáticas autoimunes, além de crioglobulinas, anticorpos antimembrana basal glomerular e anticorpos anti-C1q.

Tabela 98.3 Simuladores de vasculites.

Artérias	Simuladores
Grande calibre	Displasia fibromuscular, síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz, aortite sifilítica, aortite por salmonela, doença relacionada com IgG4, coarcação congênita da aorta, neurofibromatose de Von Recklinghausen, aortite actínica
Médio calibre	Embolia por colesterol, mixoma atrial, displasia fibromuscular, síndrome de Ehlers-Danlos, mediólise arterial segmentar, síndrome de Grange, granulomatose linfomatoide, pseudoxantoma elástico
Pequeno calibre	Endocardite infecciosa, aneurisma micótico, embolia por colesterol, síndrome antifosfolipídio, sepse, meningococcemia, ectima gangrenoso, uso de cocaína contaminada com levamisol, HIV, ricketiciose, púrpura trombocitopênica trombótica, imunodeficiência comum variável, calcifilaxia, vasculopatia livedoide e doença de Degos
Cerebrais	Síndrome da vasoconstrição cerebral reversível, síndrome da leucoencefalopatia reversível posterior (PRESS), sarcoidose, angiopatia amiloide cerebral, síndrome de Susac, leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), CADASIL, doença de moyamoya, infecções e linfoma do sistema nervoso central

A pesquisa de ANCA tem a finalidade de investigar vasculites de pequenos vasos e estimar o risco de recidivas, podendo ser realizada pela imunofluorescência indireta, na qual se podem observar os padrões citoplasmático (C-ANCA), perinuclear (P-ANCA) ou atípico (A-ANCA). O método de ELISA pode ser utilizado para avaliar a especificidade do ANCA com a pesquisa de anticorpos antiproteinase 3 (anti-PR3) e antimieloperoxidase (anti-MPO).

O A-ANCA pode ser encontrado em doença inflamatória intestinal e na hepatite autoimune do tipo 1, na fibrose cística anti-BPI, no uso de medicamentos como propiltiouracila e de drogas como a cocaína contaminada pelo levamisol.^{2,8}

Exames de imagem

São utilizados de acordo com as manifestações e o tamanho do vaso acometido. Para vasculites de médios e de grandes vasos, os exames angiotomografia (ângio-TC), angioressonância (ângio-RM) e tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) ajudam a evidenciar oclusões, estenoses e/ou dilatações aneurismáticas. Ultrassonografia Doppler de artérias temporais e axilares pode demonstrar o sinal do halo na investigação da ACG. Em vasculites de pequenos vasos, TC de seios da face, TC ou RM de óbita e TC de tórax ajudam na investigação. Por exemplo, nódulos pulmonares cavitados, sinusopatia destrutiva e doença inflamatória da óbita podem estar presentes na granulomatose com poliangiite (GPA).

Estudo anatomo-patológico

Padrão-ouro para o diagnóstico de vasculites de pequenos vasos. Observa-se infiltrado inflamatório na parede do vaso, geralmente neutrofílico, com ou sem leucocitoclásia ou necrose fibrinoide. Na VlgA, observam-se depósitos de IgA na parede do vaso. A biopsia de artéria temporal superficial evidencia infiltrado inflamatório na parede arterial, com ou sem formação granulomatosa na ACG.²

VASCULITE DE GRANDES VASOS

Arterite de células gigantes

Definida como vasculite granulomatosa crônica com acometimento predominante em vasos de grande calibre, acomete indivíduos acima dos 50 anos com pico de incidência entre 70 e 80 anos. Tem como característica a maior prevalência étnica na população caucasiana, principalmente de origem escandinava, que apresenta alta prevalência de HLA-DRB1*04.⁹

Quadro clínico

Sintomas constitucionais

São frequentes na ACG, em fases de atividade de doença, e podem surgir ao diagnóstico ou em recidivas da doença. Febre, astenia, anorexia, fadiga, perda ponderal, mialgia e artralgia podem dominar o quadro clínico.¹⁰

Manifestações clínicas

A céfaleia representa uma manifestação comum da ACG e pode respeitar o trajeto da artéria temporal superficial ou ser generalizada, de localização frontal ou occipital. A claudicação mandibular é o sintoma mais específico da doença, predizendo a positividade da biopsia de artéria temporal superficial, mas frequentemente negligenciada pelos pacientes, tornando-se uma importante pista para o diagnóstico.⁹

Sintomas visuais são comuns e um dos mais limitantes na ACG. A perda visual pode se apresentar como unilateral ou bilateral, transitória, na forma de amaurose fugaz, ou permanente, parcial ou completa. A neurite óptica isquêmica anterior (NOIA) vasculítica constitui a causa mais comum de manifestações neuro-oftalmológicas na ACG, mas oclusão da artéria central da retina, neurite óptica isquêmica posterior e isquemia cerebral ocasionando cegueira cortical (síndrome de Anton) também podem ocorrer. Em virtude da alta morbidade das manifestações neuro-oftalmológicas da ACG, o paciente deve ser orientado a reconhecê-las precocemente, e o médico precisará suspeitar e introduzir a corticoterapia precocemente, mesmo antes da confirmação diagnóstica.

A polimialgia reumática (PMR) acomete 40 a 60% dos casos de ACG e se manifesta por rigidez e dor da cintura escapular e pélvica com predomínio matinal por mais de 1 h. Além da PMR, o quadro musculoesquelético da ACG inclui a síndrome *remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema* (RS3 PE).

O envolvimento de grandes vasos é observado em aproximadamente 70% dos pacientes com ACG, ao diagnóstico, principalmente sob a forma de aortite. Todavia, com a evolução da doença, até um terço dos pacientes com ACG desenvolve estenoses de grandes artérias e até mesmo aneurismas da aorta torácica, que, por sua vez, têm grande potencial para complicações como dissecção e ruptura.⁹

Exames complementares

Exames laboratoriais

São avaliados regularmente hemograma completo, VHS por técnica de Westergreen, PCR, ureia, creatinina, albumina e avaliação hepática. Em fases de atividade de doença, observam-se anemia e elevação de VHS e de PCR. Apesar de não estar disponível na prática clínica, o nível sérico da interleucina (IL)-6 se correlaciona com a atividade da doença.

Exames de imagem

Inicialmente, métodos não invasivos, como ultrassonografia Doppler de artérias temporais superficiais e de axilares, auxiliam o diagnóstico de ACG. O sinal do halo é um achado com alta especificidade. Ângio-TC, ângio-RM e PET com 18F-FDG ajudam no diagnóstico de ACG em pacientes com envolvimento de grandes vasos.

Estudo anatomo-patológico

A biopsia de artéria temporal superficial é o padrão-ouro para o diagnóstico de ACG. Achados como inflamação transmural envolvendo média, íntima e adventícia, e presença ou não de células gigantes multinucleadas definem o diagnóstico de ACG. Resultado negativo não afasta o diagnóstico de ACG, principalmente pela natureza focal do processo inflamatório. A corticoterapia pode promover alterações apenas cicatriciais com fibrose, calcificações, espessamento da íntima, neovascularização e áreas de ruptura da túnica elástica interna e externa. Eventualmente, podem-se observar outras alterações histológicas na

artéria temporal superficial: processo inflamatório restrito à adventícia ou a *vasa vasorum* ou apenas a vasos em torno da artéria temporal superficial.

Tratamento

A corticoterapia com prednisona, na dose de 40 a 60 mg, representa o tratamento de escolha, com tomada única, de 4 a 6 semanas com desmame gradual (5 mg a cada 1 ou 2 semanas até a dose de 10 mg/dia, quando a diminuição passa a ser 1 mg/mês). Já a pulsoterapia com metilprednisona 1 g, IV, durante 3 dias está indicada para manifestações neuro-oftalmológicas da ACG. A literatura em relação ao ácido acetilsalicílico permanece controversa como prevenção de eventos isquêmicos.^{2,11}

Poupadores de corticosteroides são indicados quando o paciente apresenta alto risco de complicações pela corticoterapia ou após a primeira recidiva da doença. Os poupadores com evidência na literatura são o metotrexato (15 a 20 mg/semana) e o tocilizumabe (anticorpo monoclonal contra o receptor da IL-6).¹²

Arterite de Takayasu

Categorizada também como uma vasculite primária crônica que afeta vasos de grande calibre, acomete, diferentemente da ACG, principalmente o sexo feminino, na faixa etária mais jovem, na média de 25 anos, sendo um quarto dos casos com início antes dos 20 anos de idade. A AT é observada em todos os continentes, mas tem como característica a maior prevalência étnica na população asiática, como China, Japão e Índia.^{2,4}

Quadro clínico

A AT tende a apresentar um curso insidioso em sua história natural, o que frequentemente leva a um retardado diagnóstico. Manifestações constitucionais (febre, anorexia, perda ponderal) costumam surgir, assim como sintomas de insuficiência vascular por oclusões, estenoses e dilatações aneurismáticas. A formação de uma circulação colateral ao longo do tempo impede a isquemia dos órgãos.

O envolvimento de artérias subclávias é comum na AT, levando à claudicação intermitente de membros superiores. Em razão da frequente estenose arterial em membros na AT, a diferença de pulsos periféricos e na pressão arterial entre os membros em associação à presença de sopro arterial é característica do exame físico do paciente com AT. Em alguns pacientes, o fluxo retrógrado do sistema vertebróbasilar por colaterais para a artéria subclávia pode estar presente, levando à síndrome do roubo de fluxo subclávio, que se manifesta por síncope, tontura e sintomas neurológicos. Carotidínea é observada em até 10 a 30% dos casos em fases de atividade de doença. Hipertensão renovascular, isquemia mesentérica e claudicação de membros inferiores podem traduzir o acometimento de artérias abdominais pela AT. Os Critérios de Classificação para AT pelo American College of Rheumatology (ACR) são:

- Idade de início das manifestações < 40 anos
- Claudicação de extremidades
- Diminuição do pulso de uma ou ambas as artérias braquiais
- Diferença de pelo menos 10 mmHg na pressão arterial sistólica entre os braços
- Sopro subclávio ou na aorta abdominal.

Arteriografia demonstrando estreitamento ou oclusão de toda aorta, ou seus ramos primários, ou de grandes artérias proximais das extremidades, não justificados por ateroesclerose, displasia fibromuscular ou outras causas.

Os pacientes são classificados como tendo AT quando 3 dos 6 critérios forem preenchidos.

Exames complementares

Exames laboratoriais

Hemograma completo (podem-se observar anemia e plaquetose reativa) e provas inflamatórias alteradas, como VHS pela técnica de Westergreen e PCR em fases de atividade de doença. Também é importante avaliar a função renal (ureia, creatinina e eletrólitos), o perfil lipídico, a glicemia e a função hepática.

Exames de imagem

Métodos não invasivos, como ângio-TC, ângio-RM, PET-scan com 18F-FDG e ultrassonografia com Doppler arterial, auxiliam no diagnóstico e avaliam a extensão do acometimento arterial e a progressão da doença. As lesões que indicam o diagnóstico de AT são espessamento concêntrico da parede arterial, estenose, oclusão, dilatação e aneurismas arteriais. Pelo caráter invasivo da angiografia, pelo fato de não conseguir avaliar a parede dos vasos e pela necessidade de contraste iodado, esse método é utilizado apenas para guiar procedimentos vasculares.

A Figura 98.1 descreve a classificação angiográfica modificada por Hata *et al.*^{13,14} que se divide em seis subtipos, de acordo com a extensão do acometimento arterial na AT.

A avaliação de atividade de doença na AT constitui um grande desafio na prática clínica, em razão da evolução silenciosa da doença. Há diferentes instrumentos de avaliação para aferir atividade de doença na AT, sendo os mais utilizados na prática clínica e em estudos os critérios de Kerr et al.¹⁵ e os de Kerr et al. modificados¹⁶ (Tabela 98.4), além do Indian Takayasu Activity Score (ITAS2010)¹⁷.

Tratamento

Os corticosteroides são a primeira escolha (prednisona na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia) com redução gradual. Imunossupressores, como metotrexato, azatioprina, leflunomida ou micofenolato mofetila, devem ser usados para prevenir recidivas durante a retirada da prednisona.² Casos de maior gravidade ou recidivantes devem ser tratados com agentes biológicos, como os agentes anti-TNF α , tocilizumabe ou o rituximabe.

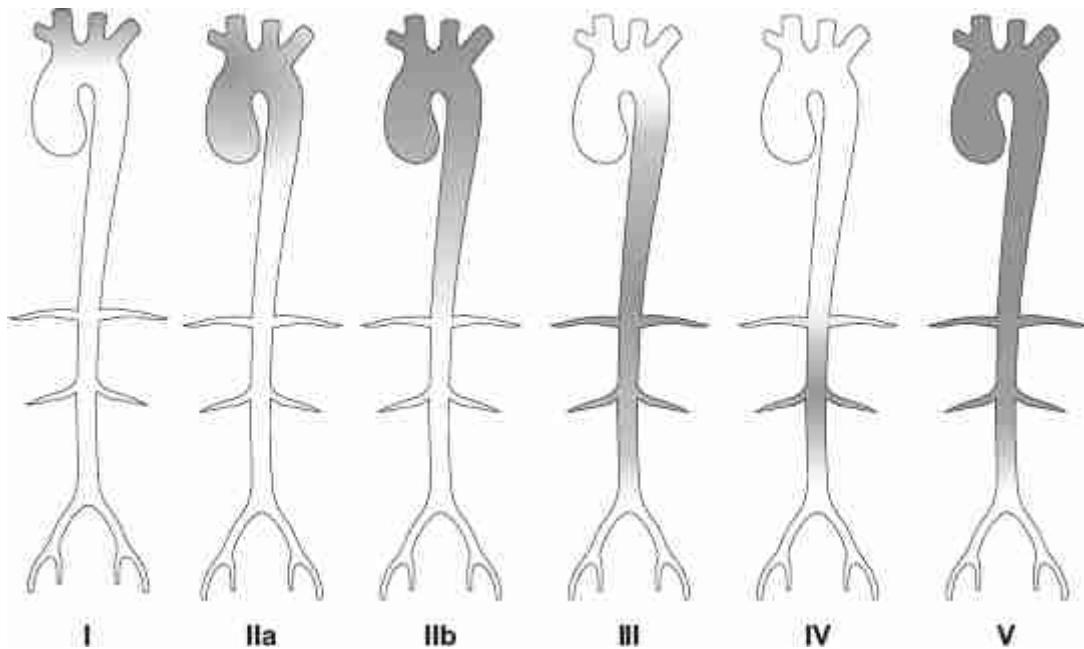


Figura 98.1 Classificação angiográfica.

Tabela 98.4 Critérios do NIH modificados.

Itens	Critérios
0	Nova lesão arterial em território previamente livre de lesões
1	Nova carotidínea ou dor em trajeto de grande artérias
2	Episódios transitórios de isquemia não atribuíveis a outra causa
3	Novo sopro ou nova assimetria de pulso ou de pressão arterial
4	Febre na ausência de infecção
5	Elevação reproduzível da VHS pelo método de Westergreen

Obs.: atividade de doença é considerada se nova lesão arterial for detectada ou na presença de, pelo menos, dois dos itens de 1 a 5.

A indicação cirúrgica fica restrita a situações especiais, como isquemia crítica dos membros, progressão de aneurismas, hipertensão renovascular refratária a terapêutica anti-hipertensiva oral, insuficiência aórtica grave, estenose ou oclusão grave ocasionando doença coronariana e isquemia cerebral. A cirurgia endovascular apresenta menor morbidade, porém há maior risco de reestenose do stent.¹⁸ Idealmente, os procedimentos cirúrgicos devem ser realizados nas fases de remissão da doença.

VASCULITE DE MÉDIOS VASOS

Poliarterite nodosa

Também conhecida como doença de Kussmaul-Maieré, trata-se de uma vasculite necrosante sistêmica que cursa com estenoses e aneurismas predominantemente em vasos de médio calibre. A PAN é uma doença rara com uma prevalência média de 2 a 33 indivíduos/milhão, acometendo as mais diversas faixas etárias, com predomínio ao redor dos 50 anos. A maioria dos casos de PAN é idiopática, apesar de haver aqueles associados à infecção pelo vírus das hepatites B e C, HIV e tricoleucemia. A incidência de PAN secundária ao vírus da hepatite B reduziu de maneira significativa com a disseminação da vacinação para a hepatite B.¹⁹

Quadro clínico

Sintomas constitucionais inespecíficos são frequentemente encontrados em fases de atividade de doença na PAN. A pele pode ser acometida de maneira isolada, como ocorre na PAN cutânea, ou como parte da forma sistêmica. O envolvimento cutâneo se manifesta por livedo reticular, nódulos subcutâneos, úlcera e gangrena. O acometimento do sistema nervoso periférico se manifesta por mononeuropatia múltipla sensitivamotora ou polineuropatia assimétrica. A hipertensão arterial e o infarto renal podem fazer parte do quadro por aneurismas em ramos de artérias renais. Glomerulonefrite e vasculite pulmonar não são observadas na PAN.

O acometimento de artérias viscerais pode levar a angina mesentérica, isquemia, sangramento e perfurações do trato gastrintestinal. Cerca de 10% dos pacientes com PAN do sexo masculino podem apresentar orquite isquêmica.¹⁹

Exames complementares

Idealmente, o diagnóstico pode ser feito por biopsia (pele, músculo, nervo sural ou testículo) e o estudo anatomopatológico demonstra vasculite transmural com predomínio neutrofílico, leucocitoclasis e necrose fibrinóide. Imunocomplexos podem estar presentes. Não existem marcadores sorológicos para diagnóstico de PAN e provas inflamatórias (VHS, PCR) podem estar elevadas em fases de atividade de doença. A investigação etiológica da PAN deve ser realizada com sorologias virais, especialmente para o vírus da hepatite B. Arteriografia, angiotomografia ou angiorressonância são empregadas para o diagnóstico de PAN quando não é possível realizar biopsia, podendo fazer parte do seguimento dos pacientes. Observam-se aneurismas e estenoses em artérias acometidas.^{2,19}

Os critérios de classificação do ACR têm pouca utilidade na prática clínica, pois apresentam baixa especificidade e não conseguem distinguir PAN de poliangiite microscópica. Os critérios de classificação para PAN são:

- Livedo reticular
- Perda ponderal acima de 4 kg
- Dor, hiperestesia ou alodinia testicular
- Mialgia generalizada
- Mono ou polineuropatia periférica
- Pressão arterial diastólica > 90 mmHg
- Lesão renal
- Sorologia positiva para hepatite B
- Lesões aneurismáticas ou estenosantes por exame de imagem
- Biopsia demonstrando vasculite necrosante.

A presença de três ou mais critérios define PAN.

Tratamento

PAN associada ao vírus da hepatite B

O tratamento de escolha consiste em corticoterapia e remoção dos imunocomplexos pela plasmaférese. O tratamento com antivirais para o vírus da hepatite B deverá ser realizado independentemente de carga viral, tempo de doença e classificação de Child-Pugh.

PAN idiopática

A corticoterapia com altas doses de prednisona deverá ser realizada com ou sem pulsoterapia com metilprednisolona em pacientes sem fatores de mau prognóstico (*Five Factor Score*), seguida de azatioprina ou metotrexato para manutenção em pacientes.² Caso o paciente tenha qualquer fator de mau prognóstico, pulsoterapia com ciclofosfamida será mais bem indicada. O *Five Factor Score* inclui:

- Proteinúria de 24 h > 1 g
- Creatinina > 1,58 mg/dl
- Acometimento do trato gastrintestinal
- Acometimento do sistema nervoso central

- Acometimento cardíaco.

VASCULITE DE PEQUENOS VASOS MEDIADA POR ANCA

Granulomatose com poliangiite

Previvamente descrita como granulomatose de Wegener, faz parte de um grupo de doenças classificadas como vasculites associadas ao ANCA. Outras enfermidades, como a GEPA, a poliangiite microscópica (PAM) e a vasculite renal limitada (VRL), fazem parte desse grupo de doenças.

A GPA caracteriza-se por inflamação granulomatosa necrosante, principalmente de vias respiratórias, associada à vasculite sistêmica necrosante que acomete predominantemente vasos de pequeno calibre. Afeta de maneira similar ambos os sexos, ocorrendo em todas as faixas etárias com diagnóstico entre 41 e 52 anos de idade e incidência entre 2 e 12 casos por milhão/ano. Alguns fatores ambientais parecem ser relevantes para a patogênese da doença, como a exposição à sílica e a colonização da via respiratória superior por *Staphylococcus aureus*.^{2,20}

Quadro clínico

A GPA pode se apresentar por sintomas constitucionais, como febre, perda ponderal, mal-estar e mialgia. Sua extensão pode ser subclassificada em formas localizada, sistêmica precoce, generalizada, grave e refratária.

Via respiratórias superiores são comumente afetadas à época do diagnóstico de GPA, com a ocorrência de crostas nasais, rinorréia sanguinolenta, sinusites de repetição, úlceras, perfuração do septo e até mesmo colabamento da ponte nasal, levando ao nariz em sela. Otite de repetição, mastoidite ou mesmo perda auditiva neurosensorial também podem ocorrer, a última tanto pelas lesões vasculíticas ao oitavo par quanto pelo caráter compressivo da paquimeningite hipertrófica. As principais manifestações oculares da GPA são esclerite necrosante, uveíte com ou sem vasculite retiniana e pseudotumor orbital. Pacientes com GPA podem apresentar estenose subglótica que se manifesta por dispneia e estridor laringeo, e o pulmão pode ser acometido por nódulos pulmonares que frequentemente cavitam ou por hemorragia alveolar que leva à hemoptise e até mesmo insuficiência respiratória. O acometimento renal da GPA pode evoluir com glomerulonefrite com proteinúria de pequena monta, hematúria dismórfica e cilindros hemáticos, além de glomerulonefrite rapidamente progressiva com perda da função renal. O envolvimento neurológico da GPA é amplo e afeta o sistema nervoso periférico com polineuropatia periférica, mononeurite múltipla e neuropatia craniana, e o sistema nervoso central com inflamação em parênquima e paquimeningite hipertrófica.²¹

Exames complementares

Exames laboratoriais

Em fases de atividade de doença, pacientes com GPA apresentam alterações do hemograma, como anemia, leucocitose e trombocitose, e de provas inflamatórias, como VHS e PCR.

A avaliação de glomerulonefrite é fundamental em todas as consultas com ureia, creatinina, urina 1 com pesquisa de dismorfismo eritrocitário, proteinúria e creatinúria de 24 h ou proteinúria em amostra isolada de urina, corrigida para a concentração urinária de creatinina. A avaliação da função hepática é importante para avaliar a toxicidade de medicamentos. A atividade de doença é avaliada pelo instrumento *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), que pontua manifestações que ocorreram nas últimas 4 semanas em nove órgãos/sistemas.

Para confirmação do diagnóstico, deve-se investigar a presença de ANCA, que pode ser detectada pela imunofluorescência indireta (IFI) ou com ensaios de fase sólida para detectar a especificidade do ANCA, como no caso do ELISA para anticorpos anti-PR3 e anti-MPO. ANCA positivo por IFI (C-ANCA) confirmado por ELISA (anti-PR3) tem alta especificidade para o diagnóstico de GPA, em casos sugestivos. A persistência da positividade do ANCA ou de altos títulos no seu seguimento está associada a maior risco de recidivas da doença. Em até 10%, dos casos o ANCA será negativo.

Exames de imagem

Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax permanece o exame de escolha na investigação pulmonar, realizado mesmo se não houver sintomas respiratórios. Ressonância de crânio pode ser solicitada caso haja suspeita de paquimeningite hipertrófica, lesão de pares craneianos ou acometimento do sistema nervoso central.

Biopsia

O estudo anatomo-patológico permanece ainda como padrão-ouro para o diagnóstico de GPA. Os melhores sítios a abordar são as vias respiratórias superiores, o pulmão e o rim. A biopsia pulmonar tem maior positividade quando realizada a céu aberto, enquanto a positividade em biopsia via broncoscopia é baixa. A inflamação granulomatosa da GPA se caracteriza por processo inflamatório com neutrófilos, microabscessos, células gigantes multinucleadas e necrose geográfica, associados ou não à vasculite necrosante. A biopsia renal demonstra glomerulonefrite focal e segmentar, necrosante e pauci-imune, podendo apresentar

crescentes. Doenças fúngicas e micobacterioses devem fazer parte do diagnóstico diferencial, e culturas específicas precisarão ser realizadas.

Tratamento

O tratamento da GPA depende da extensão da doença e da ocorrência de quadro ameaçador à vida/função orgânica. Em fases de atividade de doença, prescreve-se a terapia de indução, que inclui glicocorticoides em altas doses (prednisona 1 mg/kg/dia), associada ou não à pulsoterapia com metilprednisolona.

Em casos de menor gravidade, a terapia de indução pode ser realizada com metotrexato ou micofenolatomofetil. Em casos de maior gravidade com risco à vida ou à função de órgãos, a ciclofosfamida VO ou IV e o rituximabe (375 mg/m^2 semanalmente por 4 semanas ou 1 g com 2 semanas de intervalo) constituem as opções.

A glomerulonefrite rapidamente progressiva e a hemorragia alveolar devem ser tratadas com ciclofosfamida e plasmaférese. Após atingida a remissão, a terapia de manutenção deve ser prescrita com metotrexato (20 a 25 mg/semana), azatioprina (2 mg/kg/dia), leflunomida (30 mg/dia) ou micofenolatomofetil (2 a 3 g/dia). Em casos recidivantes, o rituximabe pode ser prescrito na dose de 500 mg a cada 6 meses. A terapia de manutenção deverá ser feita no mínimo por 18 a 24 meses.²

A profilaxia para pneumocistose é recomendada ao longo do tratamento dos pacientes que estiverem em uso de ciclofosfamida com sulfametoxazol/trimetopríma 400/80 mg 1 vez/dia ou 800/160 mg 3 vezes/semana. A dilatação via broncoscópica pode ser realizada nos casos de estenose subglótica, assim como usado o corticosteroide intralesional (triancinolona), reservando-se a traqueostomia para casos mais refratários.^{2,21}

GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGIITE

Previamente conhecida como síndrome de Churg-Strauss, compreende a vasculite associada ao ANCA com menor prevalência. A GEPA se caracteriza por vasculite de vasos de pequeno calibre, inflamação granulomatosa extravascular com eosinofilia tecidual e em sangue periférico e ampla associação com asma. Observada com maior frequência no sexo feminino (2:1), acomete principalmente a faixa etária de 40 anos. Sua prevalência é de 18,8/1.000.000 de indivíduos.²²

Quadro clínico

A GEPA se manifesta em três fases sequenciais, embora, em alguns casos, o paciente possa evoluir da primeira para a terceira fase ou estacionar na segunda fase da doença. As fases consistem em:

- Fase prodromica: acomete indivíduos principalmente na faixa etária entre 20 e 30 anos, caracterizando-se como um período atópico. Asma e rinite alérgica com ou sem polipose são manifestações típicas dessa fase. Asma representa a principal manifestação inicial da doença, afetando mais de 90% dos pacientes, podendo anteceder sua fase vasculítica em até 10 anos
- Fase eosinofílica: marcada pelo encontro de eosinofilia no sangue periférico e infiltrado eosinofílico em múltiplos órgãos, especialmente pulmão, coração e trato gastrintestinal. É observada em até 40% dos pacientes
- Fase vasculítica: há o desenvolvimento de vasculite sistêmica de pequenos vasos com envolvimento pulmonar (infiltrado intersticial e nódulos pulmonares), renal (glomerulonefrite pauci-imune), cardíaco (miocardite, pericardite, vasculite coronariana), cutâneo (púrpura palpável, nódulos subcutâneos) e neurológico (mononeuropatia múltipla ou polineuropatia periférica).^{2,21}

A doença é definida pela presença de quatro ou mais elementos pelo critério classificatório do ACR:

- Asma – história de sibilos, opressão torácica, dispneia, espirometria compatível
- Mais de 10% de eosinófilos em sangue periférico
- Mononeuropatia múltipla ou polineuropatia
- Opacidades transitórias pulmonares detectadas pela radiografia
- Anormalidades paranasais (polipo, espessamento)
- Biopsia demonstrando infiltrado eosinofílico em áreas extravasculares.

O BVAS pode ser utilizado para avaliação de atividade de doença na GEPA.²³

Exames complementares

Exames laboratoriais

VHS e PCR podem estar aumentados em fase de atividade da doença; ureia, creatinina e urina 1 com pesquisa de dismorfismo eritrocítario, proteinúria e creatinúria em amostra isolada e de 24 h e a função hepática são utilizadas na avaliação de rotina do paciente com GEPA. A eosinofilia > 1.500 células/mm³ é o achado mais evidente em fases de atividade de doença. Diagnósticos diferenciais, que incluem leucemia

eosinofílica, síndrome hipereosinofílica, aspergilose pulmonar alérgica e parasitoses, devem ser descartados. O ANCA é positivo em apenas 30 a 40% dos casos, com padrão P-ANCA e anticorpos anti-MPO.

Exames de imagem

Infiltrado pulmonar com opacidades migratórias ou nódulos pulmonares TCAR. A espirometria e a broncoscopia com lavado broncoalveolar são indicadas na investigação da GEPA.

Biopsia

As biopsias pulmonar e renal têm grande contribuição para o diagnóstico. Vasculite associada a infiltrado intersticial com eosinófilos na presença de granulomas determina o diagnóstico de GEPA.

Tratamento

A corticoterapia permanece como classe de escolha na indução de remissão em GEPA. Iniciar com prednisona 1 mg/kg e desmame gradual a cada 2 semanas constitui uma estratégia, principalmente em pacientes sem fatores de mau prognóstico. Em casos ameaçadores de vida, como glomerulonefrite rapidamente progressiva, hemorragia alveolar e miocardite, deve ser prescrita pulsoterapia com metilprednisona. A ciclofosfamida poderá ser utilizada quando há fatores de mau prognóstico (*Five Factor Score*) e em casos de mononeurite. O mepolizumabe, o anticorpo monoclonal anti-IL-5 e o rituximabe são alternativas para quadros refratários com manifestações predominantemente granulomatosas e vasculíticas, respectivamente.²

Poliangiite microscópica

Vasculite necrosante de pequenos vasos com característica pauci-imune, associada ao ANCA, difere da GPA por não apresentar inflamação granulomatosa extravascular. A PAM acomete ligeiramente mais homens que mulheres, na faixa etária de 30 a 50 anos, atingindo maior incidência no sul da Europa e em países da Ásia.^{2,24}

Quadro clínico

Inicialmente, a PAM pode se apresentar com uma história mais arrastada e inespecífica, com a presença de febre, artralgia, mialgia, perda ponderal, anormalidades urinárias assintomáticas e púrpura palpável. Infelizmente, muitos pacientes acabam apresentando um curso mais agudo e fulminante. As manifestações mais temidas são a hemorragia alveolar por capilarite pulmonar e a glomerulonefrite rapidamente progressiva. Dessa forma, a PAM entra no diagnóstico diferencial de outras enfermidades que cursam com síndrome pulmão-rim, como doença de Goodpasture, LES, GPA e leptospirose (síndrome de Weil). Achados neurológicos como mononeurite múltipla e polineuropatia assimétrica também podem ser observados.²⁰

Exames complementares

Exames laboratoriais

VHS e PCR podem estar aumentados em fase de atividade de doença; ureia, creatinina, urina 1 com pesquisa de dismorfismo eritrocitário, proteinúria e creatinúria em amostra isolada e de 24 h, além da função hepática, são utilizadas na avaliação de rotina do paciente com PAM; a pesquisa de ANCA por IFI revela P-ANCA em 50 a 80% dos casos, com anticorpos anti-MPO por ELISA.

Exames de imagem

TCAR é o método de imagem inicial indicado por conseguir avaliar melhor a suspeita de hemorragia alveolar. A complementação com broncoscopia pode ser recomendada em casos de sangramento importante e controle hemostático. Até 15% dos pacientes com PAM apresentam pneumopatia intersticial.

Biopsia

A biopsia renal consegue demonstrar glomerulonefrite focal, segmentar necrosante e pauci-imune, frequentemente com a presença de crescentes. O estudo anatomo-patológico pulmonar, apesar de menos frequente, demonstra capilarite pulmonar, e a biopsia cutânea pode exibir vasculite leucocitoclástica.

Tratamento

O tratamento da PAM baseia-se na gravidade da doença e se há ou não lesão ameaçadora à vida. Em fases de atividade de doença, corticosteroides em altas doses e ciclofosfamida ou rituximabe são indicados. Para casos com curso clínico fulminante, como na hemorragia alveolar e na glomerulonefrite rapidamente progressiva, há indicação de uso de plasmaférese com corticosteroides e ciclofosfamida. Em situações não ameaçadoras à vida, a abordagem inicial pode ser feita com metotrexato combinado com prednisona.

Assim como na GPA, a cobertura profilática contra pneumocistose deverá ser feita com sulfametoaxazol-trimetopríma 800/160 mg 3 vezes/semana. O BVAS pode ser usado como ferramenta útil no seguimento e no

acompanhamento da recidiva de doença.²¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merkel PA, Matteson EL. Overview of and approach to the vasculitides in adults. UpToDate; 2018.
2. Souza AWS, Rêgo J. Manual de Vasculites – Sociedade Brasileira de Reumatologia. Segmento Farma; 2018.
3. Cohen MD. Approach for patients with suspected vasculitis. Rheumatology Secrets. 3. ed. Elsevier Mosby; 2015. p. 201-7.
4. Stone JH. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. In: Firestein G, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell J, editores. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9. ed. Elsevier Saunders; 2013. p. 1453-60.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 revised Internation Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65:1.
6. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. Arthritis Rheum. 1997;40:859-64.
7. Molloy ES, Langford CA. Vasculitis mimics. Curr Opin Rheumatol. 2008;20:29-34.
8. Monach PA. Biomarkers in vasculitis. Curr Opin Rheumatology. 2014;26:24-30.
9. Docken WP, Rosenbaum JT. Clinical manifestation of giant cell arteritis. UpToDate; 2018.
10. Knockaert DC, Vanneste LJ. Fever of unknown origin in elderly patients. J Am Geriatr Soc. 1993;41(11):1187.
11. Matterson EL, Buttgerit F, Dejaco C, Dasgupta B. Glucocorticoids for management of polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(1):75-90.
12. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. N England J Med. 2017;377(4):317-28.
13. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: New classification. Int J Cardiol. 1996;54(suppl):S155-63.
14. Hata A, Numano F. Magnetic resonance imaging of vascular changes in Takayasu's arteritis. Int J Cardiol. 1995;52:31-7
15. Kerr GS. Takayasu's arteritis. Rheum Dis Clin North Am. 1995;21:1041-58.
16. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J et al. Takayasu arteritis. Ann Intern Med 1994;120:919-29.
17. Misra R, Danda D, Rajappa SM et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). Rheumatology. 2013;52:1795-801.
18. Jeong HS, Jung JH, Song GG, Choi SJ, Hong SJ. Endovascular balloon angioplasty versus stenting in patients with Takayasu arteritis: a metanalysis. Medicina. 2017;96(29):e7558.
19. Merkel PA, Hunder GG. Clinical Manifestations and diagnosis of polyarteritisnodososa in adults. UpToDate; 2018.
20. Falk RJ, Merkel PA, King TE. Clinical manifestations and diagnosis of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. UpToDate; 2018.
21. Falk RJ, Merkel PA, King TE. Initial immunosuppressive therapy in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. UpToDate; 2018.
22. King TE, Flaherty KR, Glassock RJ, Bochner BS. Epidemiology, pathogenesis, and pathology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). UpToDate; 2018.
23. Flaherty KR, Glassock RJ, Bochner BS. Clinical features and diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). UpToDate; 2018.
24. Lane SE, Watts R, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. Curr Rheumatol Rep. 2005;7(4):270-5.